



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**IMPLANTOLOGIA DENTÁRIA EM DOENTES COM SÍNDROMA DE
SJÖGREN: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho submetido por
Israel Lopes de Souza
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**IMPLANTOLOGIA DENTÁRIA EM DOENTES COM SÍNDROMA DE
SJÖGREN: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho submetido por
Israel Lopes de Souza
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Francisco Salvado

setembro de 2021

AGRADECIMENTOS

Chegado ao fim desta Tese de Mestrado, resta-me registar os meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas e instituições que, de alguma forma, contribuíram para que este trabalho se tornasse uma realidade. Evoco este facto, não por regra estabelecida, mas por desejo sentido de testemunhar os meus agradecimentos a todos os que ajudaram de forma valiosa para a sua realização:

Ao Professor Doutor Francisco Salvado, meu orientador, pela competência científica e por me acompanhar durante a realização deste trabalho, pela disponibilidade e generosidade reveladas ao longo deste longo ano letivo, assim como pelas críticas, sugestões relevantes feitas durante a orientação e pelo ânimo e apoio moral fornecidos nos momentos mais difíceis, que muito contribuíram para a execução desta tese.

Aos meus pais, à minha família, ao Santiago, pelo carinho, pelo apoio, por terem sabido respeitar a minha ausência durante estes últimos tempos e pela paciência e compreensão reveladas ao longo deste ano.

Aos meus colegas de trabalho pela sua camaradagem e por tornarem possível a realização de muitos dos projetos profissionais.

Aos meus colegas do Mestrado Integrado em Medicina Dentária no Instituto Universitário Egas Moniz por partilharem o mesmo sonho e por contribuírem para o desenvolvimento da Medicina Dentária em Portugal.

Devo, também, uma sincera palavra de gratidão à colega e amiga Clotilde Regina, pela amizade e força transmitida. Agradeço-lhe, em particular, a leitura atenta e comentada de alguns capítulos da tese.

A todos estou muito agradecido.

RESUMO

Introdução: O Síndrome de Sjögren é uma doença crônica, autoimune, inflamatória do tecido conjuntivo, associada com infiltrados inflamatórios que afetam predominantemente as glândulas exócrinas, particularmente as glândulas salivares e lacrimais. As membranas mucosas e as glândulas secretoras de umidade dos olhos e da boca são usualmente as primeiras a serem afetadas, resultando no decréscimo na produção de lágrimas e saliva, e caracterizando o Síndrome de Sjögren primário (pSS). A associação desta doença com outras patologias autoimunes, tais como artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou esclerose sistêmica (ES) define o Síndrome de Sjögren secundário (sSS).

Objetivo: o objetivo deste estudo foi apresentar uma visão geral, por meio de uma revisão literária, da fisiopatologia do SS, bem como ter acesso a resultados clínicos de investigações sobre taxa de sucesso do tratamento por meio de implantes dentários nos pacientes acometidos por esta doença.

Métodos: para alcançar o objetivo, efetuou-se uma consulta a artigos indexados nas bases de dados da plataforma PubMed/MEDLINE, adotando-se os seguintes descritores: síndrome de Sjögren, qualidade de vida, perda óssea marginal e implantes dentários. O estudo foi subdividido em epidemiologia do SS e análise e registro de casos clínicos. O critério de elegibilidade incluiu estudos prospectivos, retrospectivos e relatos de casos clínicos.

Resultados: para a revisão da epidemiologia foram identificados 37 estudos, enquanto a pesquisa e o processo de seleção de casos clínicos resultaram em 18 estudos, publicados entre 1997 e 2021. Em todos os estudos de casos clínicos foram observadas significativas melhorias na qualidade de vida dos pacientes que foram reabilitados e com base nos resultados obtidos, a terapia de implante nos pacientes com SS apresentou uma elevada taxa de sobrevivência com baixo índice de perda óssea marginal (POM), mucosites e peri-implantites.

Conclusão após análise dos estudos selecionados conclui-se que a etiologia do SS é ainda indefinida e os métodos de diagnóstico persistem com lacunas de informação. A reabilitação dos pacientes com síndrome de Sjögren é um desafio complicado, uma vez que o tratamento consiste apenas no alívio da sintomatologia e, por ser administrada a longo prazo, acarreta efeitos secundários adversos. Contudo, os implantes dentários devem ser considerados pelos médicos dentistas como uma opção viável para o tratamento dos pacientes com SS pelo baixo índice de insucesso e a grande melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras Chave: Síndrome de Sjögren, xerostomia, implantes dentários.

ABSTRACT

Introduction: The Sjögren's Syndrome is a chronic autoimmune inflammatory disease of the connective tissue, associated with inflammatory infiltrates that affects, predominately, the exocrine glands, particularly salivary and lacrimal glands. The mucosal membranes and the moisture-secreting glands of the eyes and the mouth are, usually, the first ones to be affected, resulting on decrease production of tear and saliva, characterizing the primary Sjögren's Syndrome (pSS). The association of this disease with others autoimmune pathology, such as, rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), or systemic sclerosis (SE) defines the secondary Sjögren's Syndrome (sSS).

Objective: the aim of this study was to present a general view, by means of a literature review, of the physiopathology of the SS, as well as, access clinical results of investigations related to the success rate of the treatment with dental implants in patients affected by this disease.

Methods: to reach the objective, it was carried out a research on articles indexed in the platform databases PubMed/MEDLINE, adopting the following descriptors: Sjögren's Syndrome; quality of life; marginal bone loss, and dental implants. This study was subdivided into epidemiology of the SS and analysis and clinical reports.

Results: for the epidemiological review it was identified 37 studies, while the research and the selection process of the clinical reports resulted on 18 studies, published between 1997 and 2021. In all clinical reports studies were observed significant improvement in the quality of life of the SS rehabilitated patients and based on the results obtained, the therapy of implant in patients with SS showed high rate of survival with low index of marginal bone loss (MBL), mucosites and periimplantites.

Conclusion: after the analysis of the selected studies it was concluded that the etiology of SS is still undefined and the methods of diagnosis remain as information gap. The rehabilitation of patients with Sjögren's Syndrome is a complicated challenge, once the treatment consists only on the relief of symptoms and, for being administrated in the long run, it brings about several secondary effects. However, the dental implants should be considered by the dentists as a viable option for the treatment of these patients with SS for its low rate of failure and the great improvement in their quality of life.

Keywords: Sjögren's Syndrome, xerostomia, dental implants.

ÍNDICE

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 | MATERIAIS E MÉTODOS | 17 |
| 2.1 | Critérios de classificação e diagnóstico do SS - valores de referência | 17 |
| 2.2 | Critérios para estudos e registo de casos clínicos | 19 |
| 2.3 | Relato de caso clínico – Justificativa para a escolha do caso. | 23 |
| 3 | RESULTADOS | 25 |
| 3.1 | Valores de referência, títulos de anticorpos, histopatologia | 25 |
| 3.2 | Sialografia e ultrassonografia como chaves de diagnóstico do SS | 27 |
| 3.3 | Complicações orais e sistémicas | 28 |
| 3.4 | Tratamento | 30 |
| 3.5 | Casos Clínicos Seleccionados para a Revisão – Principais características | 31 |
| 3.6 | Histologia e Imunopatologia do SS | 37 |
| 4 | DISCUSSÃO | 41 |
| 4.1 | Dos critérios de classificação e diagnóstico do SS e valores de referência | 41 |
| 4.2 | Dos critérios para estudos e registo de casos clínicos (Tabela 4) | 45 |
| 4.3 | Descrição de caso clínico | 51 |
| 5 | CONCLUSÃO | 55 |
| 6 | BIBLIOGRAFIA | 57 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Diagrama estrutural da pesquisa bibliográfica. Fonte: Elaborado pelo autor. | 21 |
| Figura 2 - Publicações anuais dos registos de casos clínicosPublicações anuais dos registos de casos clínicos. Fonte: Elaborado pelo autor. | 22 |
| Figura 3 - Corte histológico de biópsia de glândula salivar, corado com hematoxilina e eosina, apresentando vários infiltrados de células mononucleares periepiteliais. Fonte: Barone et al., (2015)..... | 38 |
| Figura 4 - Lesão em glândula salivar de pacientes com SS. Fonte Vougairelis et al., 2010. ... | 39 |
| Figura 5 - Vias celulares e moleculares implicadas na patogénese do SS. Fonte: Vougairelis & Athanasius, 2010. | 39 |
| Figura 6 - Exame radiográfico panorâmico após a remoção de dois mini-implantes nas áreas dos caninos. Fonte: Chochlidakis et al., (2016)..... | 53 |
| Figura 7 - Prótese fixa de quatro elementos em metalocerâmica sustentada por implantes. Fonte: Chochlidakis et al., (2016). | 53 |
| Figura 8 -Prótese aparafusada metalo-acrílica sustentada por implantes. Fonte: Chochlidakis et al., (2016)..... | 54 |
| Figura 9 - Exame radiográfico panorâmico aos 14 meses de preservação. Fonte: Chochlidakis et al., (2016)..... | 54 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Critério de Classificação Europeu e Americano 2002. Fonte: Shiboski et al., 2012. | 18 |
| Tabela 2 - Método de Pontuação introduzido por Chisholm e Manson. Fonte: Barone et al., 2015. | 19 |
| Tabela 3 - Comparação da confiabilidade (%) de diagnóstico da sialografia, ultrasonografia e histopatologia. Fonte: Obinata et. al., 2010. | 27 |
| Tabela 4 - Principais características dos estudos clínicos selecionados. Fonte: Adaptado de Almeida et al., 2017. | 33 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAN – Anticorpo Anti-nuclear

ACICJ – Aliança Clínica Internacional Colaborativa de Sjögren

AR – Artrite Reumatóide

BAFF – Factor Ativador de Células B

DCs – Células Dendríticas

EAR – Escola Americana de Reumatologia

ES – Esclerose Sistêmica

FR – Factor Reumatóide

GC – Grupo Controlo

GCAR – Grupo de Consenso Americano-Europeu

IFN- γ – Interferão-gama

IL-1 β – Interleucina-1-beta

LECR – Liga Européia Contra o Reumatismo

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

LNH – Linfoma non-Hodgkin

NK – Exterminadoras Naturais

POM – Perda Óssea Marginal

PRISMA-P – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols*

pSS – Síndrome de Sjögren primária

SLF – Sialodenite Linfocítica Focal

SNC – Sistema Nervoso Central

SS – Síndrome de Sjögren

sSS – Síndrome de Sjögren secundária

TEARS – Tolerance and Efficacy of Rituximab in Primary Sjögren's Syndrome

I. INTRODUÇÃO

O Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença crónica autoimune caracterizada pela infiltração linfocitária das glândulas exócrinas salivares e lacrimais e outros órgãos em associação à produção de anticorpos no sangue. (Vivino 2017). A doença é creditada à Henry Sjögren, um oftalmologista sueco, que fez a primeira descrição compreensiva do SS como uma doença num considerável grupo de pacientes. Este facto ocorreu em 1933 quando descreveu a história médica de 19 mulheres, todas elas com olhos e boca seca, dois terços das quais com artrite crónica. Sjögren foi o primeiro médico oftalmologista a enfatizar a natureza sistêmica desta doença e a inter-relação dos três sintomas cardinais: Olhos secos, boca seca e artrite. Foi o primeiro a utilizar o corante rosa bengala para estudar a patologia da superfície do olho relacionada à secura, e a estabelecer o termo queratoconjuntivite seca para diferenciar olhos secos com danos na superfície ocular, observado no SS, de olhos secos por deficiência de vitamina A, conhecida como xeroftalmia. (Vivino, 2017).

Como na maioria das doenças autoimunes, o SS é mais frequentemente diagnosticado em mulheres, na alta proporção de 9:1 em relação aos homens, e mais frequente entre os 30-40 e 50-60 anos. (Daneshparvar, Esfahanizadeh & Vafadoost, 2020), pode afetar de 0.2% a 3.0% da população, (Almeida, Vianna, Arriaga & Morachini, 2017), e o arquétipo do paciente é usualmente a mulher caucasiana na idade da perimenopausa. (Vivino, 2017)

As principais complicações orais reportadas pelos pacientes com SS consistem em: alto índice de cáries, sensação de queimadura na mucosa, perda precoce de elementos dentários, aumento do desgaste dentário e perdas recorrentes de restaurações dentárias. Um considerável número de pacientes, com o SS, tem queixas de secura sistemática envolvendo a mucosa da boca, nariz, vagina, e da pele, com as manifestações clínicas mais comuns incluindo a secura da boca e dos olhos, sinais que estão regularmente presentes no momento do diagnóstico (Daneshparvar; al., 2020).

A saliva é essencial à função e proteção da cavidade oral e do contíguo epitélio gastrointestinal. As funções comuns do componente fluido das secreções salivares incluem a limpeza e lubrificação dos tecidos moles e duros da cavidade oral, solubilização e formação do bolo alimentar, percepção do gosto, mastigação, fala, e retenção de próteses removíveis. O bicarbonato e outros compostos alcalinos mantêm o pH fisiológico da saliva entre 6.5-7.4, e

protegem da acidez promovida pelos patógenos bacterianos cariogénicos. Glicoproteínas tais como mucina, histatina, e especialmente, a amilase que auxilia a função digestiva pela quebra do amido. Inúmeros outros componentes salivares também possuem efeitos protetores antimicrobianos (Napeñas, Brennam, Fox, 2009).

Como resultado da redução na produção de saliva, pacientes com SS tornam-se predispostos a adquirir progressivas cáries e erosões dentárias desenvolvendo infeções orais constantes, o que impacta negativamente na qualidade de vida deste paciente. A perda precoce de dentes, resulta, muitas vezes, na necessidade de reabilitação oral com próteses removíveis totais ou parciais, contudo, os pacientes com SS apresentam frequentes problemas funcionais e dores devido à mucosa oral manter-se constantemente seca e sensível (Korfage et al., 2015)

Especialmente, na cavidade bucal, o SS promove a diminuição na produção de saliva e modifica o perfil proteico e a composição da mesma. A saliva protege os tecidos moles da desidratação, penetração, ou ulceração e estimula o reparo tecidual pelo decréscimo do tempo de coagulação e aceleração da contração da ferida. Além disso, a saliva, graças ao seu conteúdo mineral, mantém a homeostase e estimula a remineralização dos dentes. (Daneshparvar et al., 2020).

A probabilidade de risco de infecção peri-implantar em pacientes com SS pode ser mais elevada a longo prazo. A secreção salivar associada a reduzida autolimpeza da cavidade oral nestes pacientes, resulta na mais acelerada formação de debris, restos que se aderem às superfícies dos implantes. Os pacientes com SS também apresentam maiores índices de inchaço e sangramento gengival, bem como bolsas periodontais mais profundas que pacientes saudáveis sem problemas salivares. Consequentemente, o tecido marginal peri-implantar, nos pacientes com SS, está mais propenso a contínuas injúrias inflamatórias que o tecido peri-implantar no paciente saudável (Korfage et al., 2015).

O Síndrome de Sjögren é subclassificado em Síndrome de Sjögren primário (pSS), que consiste em secura da boca (xerostomia) e dos olhos (queratoconjuntivite), e Síndrome de Sjögren secundário (sSS), que está também associado com outras doenças sistémicas autoimunes, tais como, artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistémico (LES), ou esclerose sistémica (ES) (Carte, Maker, Dalonges, Manski, 2015). A alteração imuno modulada progressiva da doença afeta vários órgãos do corpo incluindo articulações, Sistema Nervoso Central (SNC), pulmões e pele (Daneshparvar et al., 2020). Ambos os pSS e sSS dividem os mesmos sinais e sintomas

cardinais; xerostomia e xeroftalmia (*keratitis sicca*). Os profissionais de saúde oral são usualmente, os primeiros a detectar os sinais do SS. (Carte, Maker, Dalonges & Manski, 2015)

O objetivo desta revisão de literatura é apresentar uma visão geral da fisiopatologia do SS, e apresentar resultados de investigações sobre a taxa de sucesso do tratamento por meio de implantes dentários nesses pacientes. Apresentar os sucessos e insucessos obtidos pelos diversos investigadores considerando parâmetros como a perda óssea marginal, peri-implantite e o impacto positivo na qualidade de vida destes indivíduos.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi dividido em duas partes: (1) Critérios de diagnóstico de estudo epidemiológico. (2) Critérios para estudo e registo de casos clínicos.

2.1 Critérios de classificação e diagnóstico do SS

Do amplo espectro das manifestações típicas do SS provem o maior desafio para a definição e validação de um critério de classificação unificado. Em 1993, o Grupo Europeu de Estudos em Critério de Diagnóstico para o SS propôs uma listagem de 6 itens: sintomas oculares; sintomas orais; sinais oculares; presença de sialodenite linfocítica focal (SLF); evidência instrumental do envolvimento de glândula salivar; e presença de anticorpos (anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La). A presença de pelo menos quatro destes critérios mencionados acima é indicativa do pSS na ausência de doença autoimune associada (Vitali et al., 1996).

Vitali et al., (2002) reviram estes critérios, tornando a presença do diagnóstico histológico do SS ou a presença, no soro, dos anticorpos anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La mandatórios para o diagnóstico do pSS.

Em 2012, a Aliança Clínica Internacional Colaborativa de Sjögren (ACICJ) publicou o primeiro conjunto de critérios aprovados pela Escola Americana de Reumatologia (EAR). De acordo com estes critérios, a classificação de um indivíduo como portador do pSS é baseada exclusivamente na presença de critérios objetivos que incluem: a detecção dos anticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-SSB no soro, ou do Factor Reumatóide (FR) positivo e do anticorpo anti-nuclear (AAN): biópsia positiva de glândula salivar exibindo SLF com *focus score* $\geq 1/4\text{mm}^2$ ou a presença de queratoconjuntivite seca. Dois destes critérios são requeridos para o diagnóstico da doença. (Tabela 1) (Shiboski et al., 2012).

Tabela 1 - Critério de Classificação Europeu e Americano 2002. Fonte: Shiboski et al., 2012.

| Critério de Classificação Europeu para o Síndrome de Sjögren Primário (2002) |
|---|
| I Sintomas oculares II Sintomas orais III Sinais oculares (positivo para o resultado do teste de Schirmer e/ou pontuação Rosa Bengala) IV Histopatologia (<i>focus score</i> $\geq 1/4\text{mm}^2$) V Envolvimento de Glândula Salivar (pelo menos um resultado positivo nos seguintes testes: fluxo salivar não-estimulado, sialografia da parótida, cintilografia salivar) VI Auto-anticorpos (presença de anti-Ro/SSA ou/e anti-La/SSB) |
| Para classificação de Síndrome de Sjögren os pacientes devem apresentar: Qualquer um dos seis itens acima, mais os itens IV ou o item VI Três dos quatro objetivos do critério (itens III, IV, V, e VI) |
| Critério de Classificação da Escola Americana de Reumatologia para o Síndrome de Sjögren Primário (2012) |
| Os pacientes devem apresentar pelo menos um dos seguintes critérios objetivos |
| - Presença dos anticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-â/SSB, ou positivo para o Fator Reumatoide (FR) e anticorpo antinuclear (ANN) - Biópsia de glândula salivar positiva exibindo sialodenite linfocítica focal com <i>focus score</i> $\geq 1/4\text{mm}^2$ - Presença de querato conjuntivite seca |

Como um resultado de sobreposição de modelos clínicos ou interferência com outros critérios de teste, os seguintes critérios são considerados critérios de exclusão para a classificação do paciente: histórico de tratamento por radiação de cabeça e pescoço, infecção por hepatite C, síndrome da imunodeficiência adquirida, sarcoidose, amiloidose, doença do enxerto contra o hospedeiro, doença relacionada com IgG4. Este critério de classificação demonstra concordância entre os padrões estabelecidos pelas escolas Europeia e Americana quando aplicados no mesmo estudo de coorte (Shiboski et al., 2012).

A biópsia das glândulas salivares menores é comumente executada como procedimento de diagnóstico no pSS. De acordo com o GCAE, a presença dos anticorpos anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB, ou o teste positivo para a biópsia de glândula salivar menor é mandatório. Embora definida como critério de classificação, biópsias das glândulas salivares têm sido largamente

utilizadas, com relevância, como suporte no diagnóstico de pSS e no prognóstico em relação à evolução do quadro para o linfoma (Fisher et al., 2015).

O método clássico para pontuar biópsias do SS baseia-se nos critérios de Chisholm & Manson (1964). Este sistema graduado (quatro pontuações) quantifica a detenção de focos de linfócitos na glândula salivar e/ou da infiltração difusa destes linfócitos (Tabela 2) (Barone et al., 2015).

Tabela 2 - Método de Pontuação introduzido por Chisholm e Manson. Fonte: Barone et al., 2015.

| Pontuação | Linfócitos e Plasmócitos por 4mm ² |
|-----------|---|
| 0 | Ausência |
| 1 | Pouco infiltrado |
| 2 | Infiltrado moderado ou menos de um foco* |
| 3 | Um foco* |
| 4 | Mais de um foco* |

Nota: *Foco = um agregado de 50 ou mais linfócitos, histiócitos ou plasmócitos.

Diferentes chaves de diagnóstico com ênfase na sialografia, histopatologia, e na ultrassonografia para a análise da evolução do SS, foram estudadas por Obinata et al., (2010). O estudo consistiu em 73 pacientes que se submeteram aos testes de sialografia, ultrassonografia e biópsia da glândula salivar. Para a investigação, os pesquisadores utilizaram o critério de diagnóstico estabelecido pelo Grupo de Estudos da Comunidade Europeia, revistos por eles, em 1999. O então critério consistiu em quatro itens: 1) histopatologia da biópsia das glândulas salivares e lacrimais; 2) exame oral: (a) sialografia ou (b) combinação de sialometria e cintilografia; 3) exame ocular; (a) combinação dos testes de Schirmer e de Rosa bengala ou (b) combinação do teste de Schirmer e de coloração fluorescente; e 4) teste sorológico do anticorpo anti-Ro/SS-A ou do anticorpo Anti-La/SSB. O diagnóstico do SS pode ser determinado quando o paciente encontra ≥ 2 ou mais destes 4 itens conforme os critérios da Tabela 1.

2.2 Critérios para estudos e registo de casos clínicos

O protocolo deste estudo foi baseado primariamente nos estatutos do (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols*) PRISMA-P 2015, concentrado em relatar revisões sistemáticas randomizados e meta-análises direcionado à questão central; “qual o

impacto na qualidade de vida dos pacientes com SS reabilitados com implantes dentários?” (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, 2009).

A pesquisa eletrónica abrangente de literatura científica, sem restrição de datas até 2021, foi conduzida nas seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, Web of Science, como também em jornais de impacto, tais como: *Journal of Clinical Periodontology*, *Current Oral Health Report*, *Clinical Immunology*, *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *The Journal of Rheumatology*, *Clinical Rheumatology*, *Quintessence International*, *Implant dentistry*, *Clinical immunology*, *Oral Surgery*, *Oral Medicine*, *Oral Pathology*, *Oral Radiology*, *Endod*, *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, *European Scientific Journal*, *The international Journal of Prosthodontics*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, *The Journal of Dental Hygiene*.

Em todas as plataformas de pesquisa foram utilizadas palavras-chave e outros termos relacionados com “Síndrome de Sjögren” e “Implantes dentários”, tais como, peri-implantite e mucosite, hipossalivação, xerostomia e qualidade de vida. Com respeito ao critério de inclusão foram incluídas publicações com registos de casos clínicos de pacientes diagnosticados com SS, que foram reabilitados com prótese implanto-suportadas. Publicações de registos de casos clínicos de reabilitação protética implanto-suportadas em pacientes não acometidos por SS foram excluídos.

Os seguintes dados foram extraídos das publicações utilizados de forma padronizada: nome dos autores e ano da publicação; Perfil do estudo e Período de Seguimento clínico (meses); Número de Participantes; Idade e Sexo; Tipo de SS; /Implantes perdidos; média de sobrevivência (%); Perda óssea marginal; Conclusões dos autores (Tabela 4).

Entre os tipos de estudos foram incluídos artigos de textos completos independentemente da longevidade do estudo e do ano de publicação. Os estudos incluídos teriam que ser originalmente publicados em revistas científicas, estudo *cross-sectional* ou coorte, estudo comparativo [grupo SS e grupo controlo (GC)] se disponível, estudos feitos apenas em humanos e escritos em língua Inglesa ou Portuguesa.

Quanto ao critério adotado na escolha do tipo de população foram incluídos indivíduos que poderiam estar acometidos com pSS e sSS (nenhuma restrição para o critério de diagnóstico de classificação foi aplicado). A população do GC foi necessariamente composta de pacientes saudáveis.

De acordo com os critérios estabelecidos, a busca inicial resultou em 40 títulos na plataforma PubMed/MEDLINE e 45 na *Web of Science*. A primeira avaliação resultou na seleção de 85 artigos completos. Após leitura criteriosa, 30 foram excluídos por não encontrarem associação com nenhum dos temas propostos nos objetivos da revisão de literatura (Figura 1).

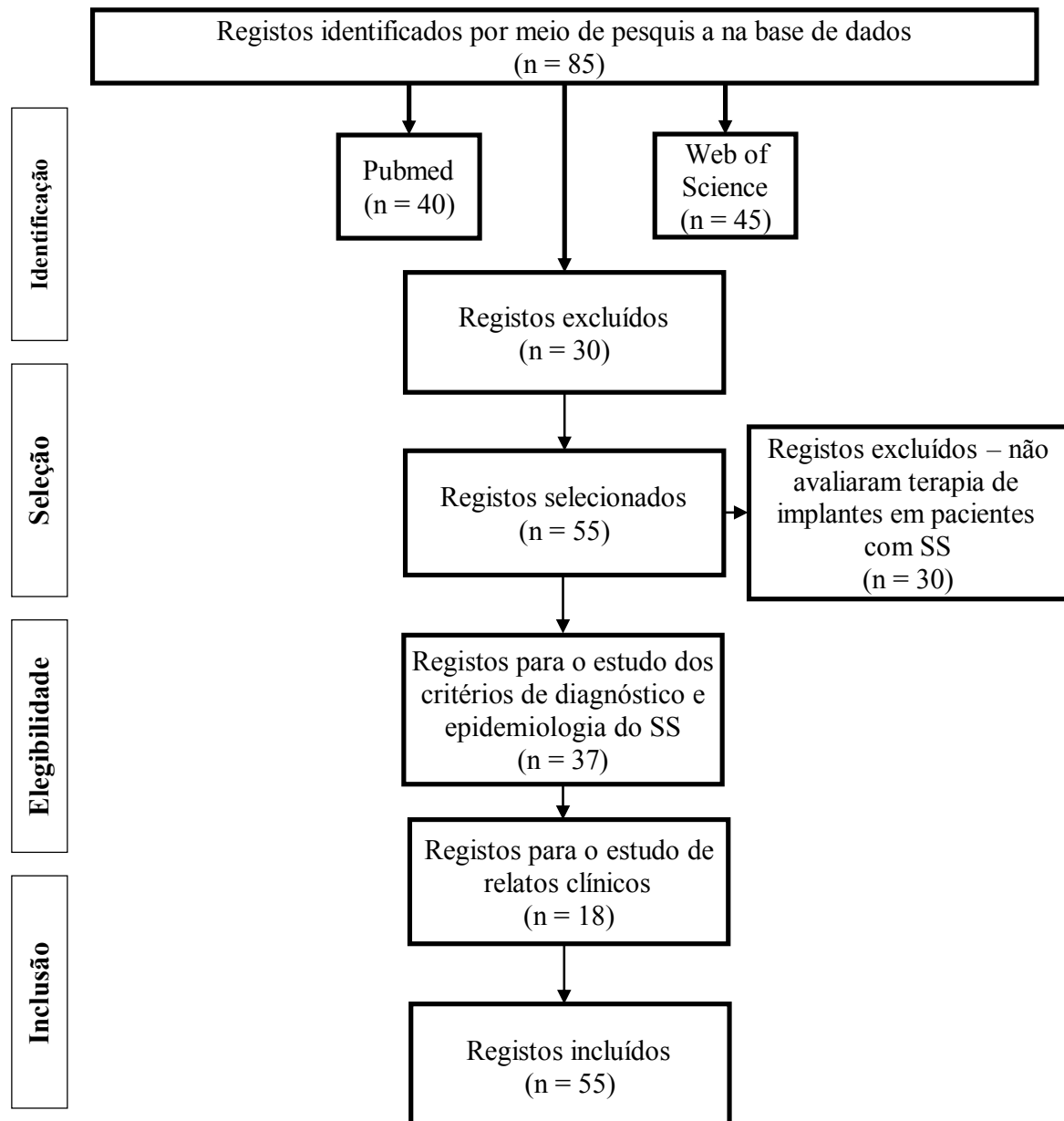


Figura 1 - Diagrama estrutural da pesquisa bibliográfica. Fonte: Elaborado pelo autor.

Sendo assim, 55 estudos publicados entre 1997 e 2021 foram incluídos nesta revisão sistemática, sendo 37 para o estudo dos critérios de diagnóstico e epidemiologia do SS e 18 periódicos para estudos e registo de casos clínicos (Figura 2).

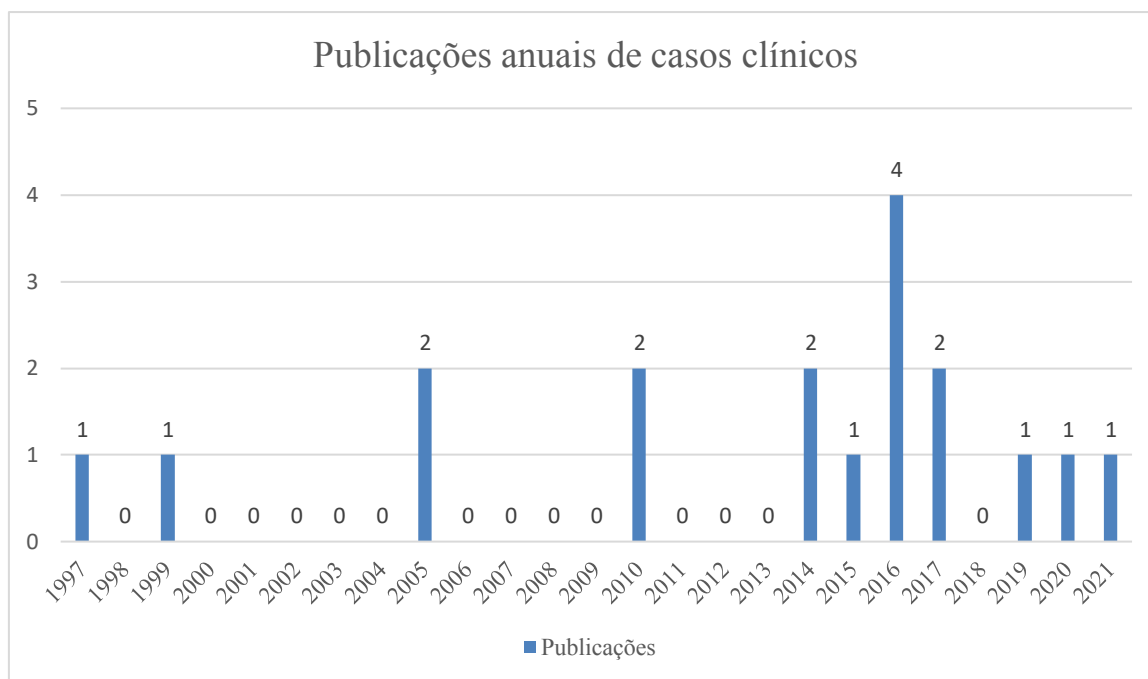


Figura 2 - Publicações anuais dos registos de casos clínicos. Fonte: Elaborado pelo autor.

A Tabela 4 apresenta resultados de estudos retrospectivos, prospetivos e relatos clínicos de pacientes com SS reabilitados com prótese implanto-suportadas, durante o período de 1997 a 2021. Foram incluídos nesta avaliação pacientes com pSS e sSS associado a AR, SLE, ES. O síndrome foi necessariamente diagnosticado por meio dos testes específicos com resultados positivos na combinação dos exames de sangue para pesquisa de anticorpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, AAN, biópsia de glândula salivar menor, teste de Schirmer, exame da superfície dos olhos com os corantes rosa bengala e lissamina verde, fluxo salivar, cintilografia e sialografia da saliva (Almeida et al., 2017).

Os sinais e sintomas dentários e periodontais, prévios e atuais, tais como dores nos dentes, cáries, erosões, sangramento gengival, gengivites e periodontites são usualmente acessados, por meio de questionários estabelecidos pelos investigadores. As informações recolhidas são categorizadas em função do tempo (desde a infância, adolescência ou idade adulta), e

frequência (absolutamente nada/ algumas vezes/ frequentemente durante os passados 12 meses/ nunca mais ou mais frequentemente que outras). São reportados os números de dentes naturais presentes, bem como de próteses dentárias (coroas, pontes, próteses removíveis), o número de implantes, há quanto tempo o/os implantes foram colocados e se algum dos implantes foi substituído (Albrchet et al., 2016).

A abordagem abrangente das condições de saúde oral relacionadas à qualidade de vida combina o uso de medidas genéricas, orais e gerais. Entre as medidas específicas de avaliação do perfil de impacto na saúde oral na qualidade de vida, (Al-Qahtani 2016), são analisados fatores como: progressiva secura da boca; dificuldade na mastigação, deglutição e na fala; redução da limpeza bucal; mudança na microbiota oral e os índices de placa bacteriana (Isidor et al., 1999).

Exames radiográficos intraorais são utilizados para a avaliação da POM. Quando radiografias digitais não estão disponíveis para os exames iniciais, são utilizadas as análogas periapicais e interproximais. As medições são tomadas na junção componente-implante, tanto nas faces mesiais quanto nas faces distais de cada implante, e então, o valor médio destas duas medições é calculado. A POM é determinada por meio da comparação dos níveis de contato osso-implante com aqueles encontrados nos exames radiográficos iniciais (Almeida et al., 2017).

Durante as consultas de seguimento (*follow-up*) são executadas abordagens clínicas de acesso a saúde da mucosa peri-implantar, incluindo os cálculos de índices de placa bacteriana, sangramento, tártaros e profundidade de sondagem. Para a medição das profundidades de sondagem é utilizada a sonda periodontal. A distância entre a borda marginal da mucosa e a ponta da sonda periodontal é considerada a medida da profundidade de sondagem. São usados para análise os valores mais elevados de índice de placa, índice gengival, e profundidade de sondagem por implante (Korgage et al., 2015).

2.3 Relato de caso clínico – Justificativa para a escolha do caso.

O relato do caso clínico de Chochlikakis et al., (2016) foi escolhido para este estudo por descrever uma condição médica complexa de uma paciente sofrendo do SS na qual foi feita uma reabilitação oral com próteses fixas sobre implantes com sucesso. Além das manifestações orais, típicas de doenças sistêmicas, este caso reportou novos elementos à literatura, com respeito ao uso de pacientes com sSS.

III. RESULTADOS

A heterogeneidade dos sinais e sintomas do SS levaram ao desenvolvimento de múltiplos critérios. O consenso Europeu-Americano e o Coorte de Alianças Clínicas Colaborativas Internacional validaram vários estudos com a sensibilidade e especificidade superior a 90%. A Tabela 1 apresenta os diferentes critérios utilizados para o diagnóstico do SS.

3.1 Valores de referência, títulos de anticorpos, histopatologia

No perfil sorológico dos pacientes com o SS pode ser detetado a presença de uma variedade de anticorpos correlacionados. Os anticorpos anti-SSA e anti-SSB são encontrados em 33%-74% e 23%-52% respectivamente, nos pacientes com SS. A presença destes anticorpos está associada com o início precoce do pSS, a longa duração, e as evidências objetivas dos sintomas de secura, de danos na glândula parótida, e o consequente declínio do fluxo salivar e aos piores resultados no teste de Schirmer, às maiores pontuações na coloração por rosa bengala e os maiores valores para *focus score* na biópsia do lábio. Os anticorpos Ro/SSA e La/SSB são valiosas ferramentas de diagnóstico pois, além de se apresentarem na fase inicial da doença, eles persistem e correlacionam-se com o *focus score* (Patel & Shahane, 2014). A presença do anticorpo anti-SSA e/ou anti-SSB é um critério mandatório na ausência da biópsia positiva de glândulas salivares menores tanto no critério do GCAR (2002), quanto ao da EAR 2012 (Baer et al., 2015).

O FR está presente em inúmeros transtornos autoimunes. Na base da produção do FR está a estimulação do sistema imune por alguns fatores desencadeantes, tais como lipopolissacarídeo bacteriano e antígenos virais. Alguns pacientes com pSS são negativos para os anticorpos anti-SSA e anti-SSB. Para estes pacientes soronegativos, no critério de classificação previamente adotado, a presença simultânea do FR e AAN foi a confirmação da atividade imunológica no SS (Maslinska, et al., 2018).

Patel & Shahane (2014) observaram que de 59% a 85% dos pacientes com SS apresentam elevado título de AAN. A positividade de AAN está associada com uma alta prevalência dos anticorpos anti-SSA e anti-SSB, anticorpos antifosfolípidos, FR e hipergamaglobulinemia. A presença do AAN no SS também está ligada ao alto risco de vasculites cutâneas, envolvimento renal e articular, e com o alto uso de corticosteroides.

A análise histológica e quantitativa de *focus score* é utilizada para descrever o envolvimento da glândula salivar no SS, onde a biópsia positiva com infiltrado de células mononucleares contendo uma quantidade ≥ 50 por 4mm^2 resulta num valor de pontuação positivo, que pode variar de 1-12, de acordo com o número de focos observado (Bolstad & Skarstein 2016). Dada a distribuição heterogénea do infiltrado inflamatório e do dano causado na glândula salivar, é sugerida a análise de quatro glândulas em cada paciente, de forma a obter uma amostra com tamanho razoável (Greenspan et.al. 1974).

Focus score positivo ≥ 1 pode estar correlacionado com sorologia positiva para FR; elevados títulos de AAN e altas concentrações de IgG, presença de queratoconjuntivite seca, baixas taxas de fluxo salivar não-estimulado e nenhum valor para fluxo de saliva estimulado (Barone et. al., 2015). Risselada et. al. (2013) estabeleceram que um elevado *focus score* (≥ 3) é um indicativo com valor significativo para o desenvolvimento de linfoma de célula B do tipo non-Hodgkin.

De 59%-85% dos pacientes com SS possuem elevados títulos de AAN. A positividade para AAN está associada com alta prevalência dos anticorpos anti-SSA e anti-SSB, anticorpos anti-fosfolípedes, FR e hiper gama globulinemia. A presença de AAN no pSS está associada com o alto risco de vasculites cutâneas, envolvimento articular e renal, e com o uso exagerado de corticosteroides (Patel & Shahane 2014).

A positividade para o FR é razoavelmente comum e foi reportada em 36%-74% dos pacientes com pSS (Patel & Shahane 2014). Numa análise multivariada, o aumento da glândula salivar associado à presença do FR e a atividade da pSS são os indicadores da ocorrência do linfoma (Nocturne et.al., 2016).

A presença de crioglobulinas no pSS varia entre 9%-15%, sendo mais comum a crioglobulina mista do tipo III, seguida pela crioglobulina mista do tipo II. Os pacientes com crioglobulinemia são mais jovens e têm alta incidência de aumento da glândula parótida, vasculites, envolvimento renal, neuropatia periférica e linfoma. A presença de crioglobulinas correlaciona mais especificamente com FR positivo, anticorpos anti-SSA/anti-SSB, hipocomplementemia e gamapatia monoclonal (Patel & Shahane 2014).

3.2 Sialografia e ultrassonografia como chaves de diagnóstico do SS

Os exames de sialografia e ultrassonografia são usados na investigação das glândulas parótida, e/ou submandibular e o exame histopatológico é usado na investigação das glândulas salivares menores. A sialografia, além de ser um exame convencional, é a modalidade mais confiável, especialmente para SS. Obinata et. al. (2010), examinaram a confiabilidade e a correlação entre os exames de diagnóstico: sialografia; ultrassonografia e biópsia de glândula salivar, para o SS e avaliaram a ultrassonografia como uma chave de diagnóstico para a doença, comparando com os exames de sialografia e histopatologia.

De acordo com a tabela 3, houve uma diferença estatística significativa entre os resultados de sensibilidade sialográfica e histopatologia ($P < .05$). Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os resultados de especificidade para sialografia e ultrassonografia ($P < .05$). A ultrassonografia e histopatologia apresentaram o mesmo resultado quanto a precisão (78.1%). Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os resultados de precisão para sialografia e os outros dois testes. A confiabilidade e a correlação entre cada exame complementar utilizado no diagnóstico de SS, apresentaram resultados prospectivos de 63,9% de sensibilidade a 91.9% para histopatologia. Os coeficientes de correlação entre sialografia e ultrassonografia apresentados, são significativamente maiores quando comparados com a histopatologia. Estes resultados mostram que a sialografia foi o a ferramenta de diagnóstico mais confiável para o SS (Obinata et. al., 2010).

Tabela 3 - Comparação da confiabilidade (%) de diagnóstico da sialografia, ultrasonografia e histopatologia. Fonte: Obinata et. al., 2010.

| | Sensibilidade | Especificidade | Precisão |
|-------------------------|---------------|----------------|--------------|
| Sialografia | 83.3* | 94.6* | 89.0* |
| Ultrassonografia | 77.8 | 78.4* | 78.1* |
| Histopatologia | 63.9* | 91.9 | 78.1* |

Nota: * $p < .05$ (Chi-squared test)

3.3 Complicações orais e sistémicas

A cárie dentária é a manifestação clínica mais comum do SS. Especificamente, cáries em região de margem gengival, radiculares e adjacentes a restaurações, que são detectadas em menor número na população em geral, são de grande importância nos pacientes portadores do SS. O processo de instalação da cárie envolve a formação de um biofilme associado a espécies bacterianas que colonizam a superfície do dente. O *Streptococcus*, especialmente do género *E. mutans*, é o agente microbiano mais deletério na composição do biofilme. Em comparação com indivíduos saudáveis, pacientes com SS apresentam registos de alta incidência de microrganismos cariogénicos e acidófilos. Nas pessoas saudáveis, com adequada produção de saliva, o biofilme bacteriano é desalojado e expelido das superfícies do dente pelo processo da mastigação, movimento da língua e fluxo salivar. Entretanto, para aqueles que sofrem do SS, o baixo fluxo salivar não permite a autolimpeza oral que tampona, lubrifica e executa funções antimicrobianas essenciais (Carte, et al., 2015).

A xerostomia refere-se à sensação subjetiva de boca seca e pode estar presente em pessoas com secreção normal de saliva. A hipossalivação pode ser medida objetivamente e tipicamente está abaixo de 0.1 ml/min. Esta condição pode ser tanto temporária como crónica e pode ser causada por uma variedade de fatores, dos quais o mais comum é a medicação, entre elas, analgésicos, anticonvulsivantes, antihistamínicos, antihipertensivos, diuréticos e os antidepressivos. Outras causas podem estar associadas à radiação e quimioterapia para cancro de cabeça e pescoço, desordens hormonais, infecções, ou doenças autoimunes, nomeadamente o SS. (Bolstad & Sharstein 2016).

O prolongamento da hipossalivação pode resultar em alterações funcionais, tais como dificuldades na fala, mastigação, deglutição, e no uso de próteses dentárias. Outras consequências são o aumento de placa bacteriana, elevando o risco de formação de cáries dentárias, sintomas nas membranas mucosas, lábios e na língua, queilites angulares e a redução na qualidade de vida (Bolstad & Sharstein 2016). As inúmeras dificuldades enfrentadas pelos pacientes com SS, advindas da xerostomia, associadas ao uso da prótese removível, incluem o risco de desenvolvimento de ulcerações dolorosas nos tecidos suportes, a diminuição da retenção e outras complicações como infecções por *Candida albicans* (Daneshparvar, et. al., 2020).

A osteointegração do implante dentário tem alto índice de sucesso a longo prazo, mas pode ser ameaçada por mucosites peri-implantares e peri-implantites, condições inflamatórias induzidas pelo biofilme bacteriano. Os indicadores de risco incluem: higiene oral deficiente, história de periodontite, diabetes e o uso de tabaco. A peri-implantite possui etiologia e fatores de risco similares a periodontite crónica, ou seja, são desencadeadas pelo acúmulo de biofilme microbiano nas superfícies duras dos dentes ou dos implantes. (Guobis, Pacauskiene & Astramskaite, 2016). Doenças sistémicas, tais como o SS, podem diminuir a função da barreira de proteção do hospedeiro e a defesa imunológica contra patógenos periodontais criando o ambiente propício à instalação da doença periodontal e peri-implantite. (Guobis, Pacauskiene & Astramskaite, 2016).

A magnitude do SS tem despertado interesses além da xerostomia, cárie dentária e candidíase oral. As manifestações extra glandulares, presentes em cerca de um terço dos casos, indicam a natureza sistémica da doença. Entre os sinais e sintomas mais frequentes pode-se relacionar: formação de placas eritematosas na face e polineuropatia periférica; envolvimento do SNC com mielite transversa, convulsões, distúrbio psíquico e demência, encefalopatia, esclerose múltipla símile, miosite, fadiga, doença pulmonar intersticial, alveolite, acidose tubular intersticial, diabetes insípido nefrogénico, cardiopatia por disfunção parassimpática, linfadenopatia, febre baixa, linfopenia, plaquetopenia e formações eritematosas na face (Cartee et al., 2015).

O SS possui risco aumentado para neoplasias em geral, especialmente cancro da tiróide, mieloma múltiplo e linfoma non-Hodgkin (LNH). Nos pacientes com SS o desenvolvimento do LNH associado às complicações neurológicas centrais e periféricas são extremamente preocupantes. O linfoma non-Hodgkin é a complicação mais séria do SS. O indicador do desenvolvimento do linfoma no SS é o persistente aumento da glândula parótida. Enquanto o SS manifesta-se primariamente nas mulheres (9:1), homens com pSS parecem ter um risco ligeiro. (Carte, Maker, Dalonges & Manski, 2015). O espectro linfoproliferativo do LNH varia desde um acúmulo intraglandular de células linfóides passando por proliferação extra glandular (pulmões, linfonodos, baço, fígado e rins) e culmina com doença linfoproliferativa francamente maligna. A presença de púrpura, crioglobulinemia, aumento persistente de parótida, complemento baixo, infiltrado inflamatório exuberante presença de centros germinativos em biópsia de glândula salivar menor são fatores de risco para evolução para linfoma. (Yang et. al., 2013)

A crítica dependência do metabolismo ósseo para a sobrevivência do implante pode ser aumentada nos pacientes com diabetes. Pacientes diabéticos têm apresentado frequência elevada de periodontites e perda de dentes. A diabetes tem sido considerada como condição de risco para terapia com implantes dentários pelo facto de estar associada com o atraso da cicatrização, prevalência de doença microvascular, e prejudicada resposta à infecção. Entretanto, pacientes diabéticos com glicemia bem controlada podem-se considerar apropriados para terapia com implantes. O controlo glicémico é a consideração primária para pacientes com diabetes, pois existe uma clara correlação entre o controlo glicémico e o desenvolvimento de complicações micro a macrovasculares (Oates et al., 2013). Hiperglicemia tecidual interfere com os aspectos da cicatrização, afetando adversamente o sistema imunológico quanto às funções de quimiotaxia e fagocitose dos neutrófilos e macrófagos, o que leva a maior predisposição a infecções. Estes efeitos podem influir negativamente na osteointegração do implante (Chrcanovic, Albrektsson & Wennerberg, 2014). Os padrões do SS no contexto da diabetes são particularmente dificultados. Autoanticorpos à descarboxilase do ácido glutâmico (DAG) são também encontrados em alguns pacientes diabéticos que inicialmente apresentam-se como diabetes Tipo-2, mas que, mais tarde, tornam-se insulino dependentes (Siddiqui et al., 2007).

3.4 Tratamento

Os principais padrões de ausência de secreção nesta doença autoimune são a xerofthalmia (conjuntivite seca), que pode ser diagnosticada pelos testes oculares específicos (Rosa Bengala ou Verde Lisamina, e de Shirmer) e a xerostomia (boca seca), pela medição do fluxo de saliva, sialografia ou cintigrafia das glândulas parótida submandibular ou sublingual. A abordagem terapêutica clássica do SS é baseada no tratamento sintomático das manifestações glandulares e na imunossupressão de amplo espectro contra a doença no órgão específico. O tratamento do síndrome de sjögren inclui o uso de substitutos de saliva e lágrima artificial. Os substitutos de saliva, contendo mucina ou carboximetilcelulose, são frequentemente utilizados na prática clínica pela sua quase completa ausência de efeitos adversos e pelos benefícios na secura noturna da boca. Os colírios compostos por hialuronato de sódio ou hidroxipropilmetilcelulose apresentam acentuada melhora na xerofthalmia. (Ramos-Casals et. al., 2012)

Entre as medicações sistémicas incluem-se os secretagogos. Pilocarpina, cevimelina e N-acetilcisteína são agonistas do receptor muscarínico M1 e M3 da acetilcolina presentes nas glândulas salivares, que levam ao aumento da função secretória. O frequente uso dos

glicocorticoides no tratamento do SS não possui evidência científica comprovada. O tratamento das manifestações glandulares do SS com agentes imunossupressores (ciclosporina, azatioprina, metotrexato, ou ácido micofenólico) deve ser avaliado cuidadosamente quanto aos limites benéficos para os modelos de secura dos olhos e da boca, em relação aos sinais aceitáveis e efeitos adversos (Ramos-Casals et al., 2012).

Como regra geral, o uso dos modelos extra glandulares no SS deveria ser órgão-específico, utilizando principalmente corticosteroides e agentes imunossupressores. Infelizmente, estudos com análise sobre os efeitos dos agentes imunossupressores em pacientes com SS, são mais voltados à avaliação da secura do que dos resultados sistêmicos (Ramos-Casals et al., 2010). Alguns estudos têm revelado resultados promissores em relação ao rituximabe com resposta clínica em >80% dos pacientes com SS e envolvimento sistêmico, melhoria em vários parâmetros imunológicos e redução nas doses diárias de corticosteroides. Entretanto, estes estudos incluem amostras pequenas e ensaios descontrolados. Evidências científicas sugerem que o rituximabe pode ser considerado para o tratamento de pacientes com envolvimento sistêmico refratário a terapia padrão (limitada resposta ou intolerância a corticosteroides e imunossupressores) (Engel et al., 2011). O uso de corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina e metotrexato foi analisado em estudo retrospectivo, mas com evidência terapêutica reportada de pequenos casos isolados (Ramos-Casals, 2012).

Não existe tratamento definitivo para SS. Terapias alternativas, tais como lubrificantes e saliva artificial, que aumentam a absorção de fluido e a estimulação salivar, são utilizadas para aliviar os sintomas. Entretanto, estes tratamentos são paliativos e o uso de próteses dentárias implanto-suportadas pode auxiliar no alívio do desconforto nestes pacientes (Invernici, et. al., 2014). Sendo assim, o plano de tratamento dos pacientes com SS pode ser um desafio, e a restauração dos elementos perdidos pode requerer implantes dentários. A reabilitação por meio de próteses dentárias implanto-sustentadas, nestes pacientes, tem sido reportada na literatura (Chochlidakis, Ercoli & Elad, 2016).

3.5 Casos Clínicos Selecionados para a Revisão – Principais características

Foram incluídos 18 relatos clínicos de pacientes com SS tratados com implantes dentários durante o período de 1977-2021. Foram compreendidos pacientes com SS primário (sem distúrbio reumático subjacente) ou SS secundário (associado com doença reumática, tais como LES, AR, ES). O Síndrome de Sjögren foi necessariamente diagnosticado por meio dos testes

apropriados, usualmente uma combinação de alguns dos seguintes: exame de sangue para a detecção do anticorpo anti-SSA, ANN, biópsia de glândula salivar menor, teste de Schirmer, exame da superfície dos olhos com o corante Rosa bengala e lissamina verde, sialografia, teste do fluxo salivar e cintilografia (Chrcanovic et al., 2019) (Tabela 4).

Tabela 4 - Principais características dos estudos clínicos selecionados. Fonte: Adaptado de Almeida et al., 2017

| Autores (Ano) | Perfil do estudo Período de Seguimento (meses) | Nº de participantes | Idade e sexo | Tipo de SS | ImplantesRet idos/ ImplantesPer didos | Média de sobrevivênc ia (%) | Perda Óssea Marginal | Observações dos Autores |
|----------------------------|---|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|--|--|-------------------------------------|--|
| Payne et al. (1997) | Relato de caso clínico 56 | 3 | 38-40 3F | pSS e sSS | 26/3 | 88.4 | NR | Apesar de algumas incertezas no prognóstico a longo prazo, fica claro que benefícios podem ser obtidos pela reabilitação com implantes osteointegrados nos casos selecionados de pacientes com SS. |
| Isidor et al. (1999) | Prospetivo 48 | 8 | 53-70 8F | sSS | 54/7 | 87 | 0.65 ± 0.07 | Pacientes com SS, desdentados totais foram os mais satisfeitos com os resultados do tratamento com próteses fixas sobre implantes. |
| Binon (2005) | Relato de caso clínico 156 | 1 | 64 M | sSS | 6 | 100 | NR | Pacientes com SS e severa secura bucal podem beneficiar-se das próteses implanto-suportadas. Os méritos da instalação imediata e a preservação da máxima altura vertical do osso foram verificados nestes pacientes. |
| Öczakir et al (2005) | Retrospectivo 42 | 2 | 63-64 2F | NR | 12/0 | 100 | NR | A reabilitação com implantes é altamente benéfica para os pacientes com outras doenças e defeitos ósseos específicos. O sucesso do tratamento está ligado ao contínuo suporte profissional. |
| Spinato et al (2010) | Relato de caso clínico 12 | 1 | 62(N R) | pSS | 6/0 | 100 | NR | A reabilitação com próteses fixas sobre implantes pode promover conforto, função e estética em pacientes com SS em avançado estágio de atrofia mandibular. |

| Autores (Ano) | Perfil do estudo Período de Seguimento (meses) | Nº de participantes | Idade e sexo | Tipo de SS | Implantes Retidos/ Implantes Perdidos | Média de sobrevivência (%) | Perda Óssea Marginal | Observações dos Autores |
|----------------------------|---|----------------------------|---------------------|---------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------|--|
| Weinlander et al. (2010) | Retrospectivo 57,6 | 4 | NR | NR | 21/0 | 100 | 3.1 ± 0.7 | Os resultados clínicos no uso de implantes ósseo integrados em reabilitação protética implanto-suportada não foram influenciados negativamente em pacientes com doenças autoimunes como AR, ou vários tipos e doenças do tecido conjuntivo |
| Invernici et al. (2014) | Relato de caso clínico 72 | 1 | 58F | sSS | 2/0 | 100 | NR | É possível a reabilitação oral com prótese implanto-suportada em pacientes semi-desdentados com sSS, AR e diabetes, e que tem como terapêutica médica o uso de corticosteroides e hiperglicêmicos. |
| Corigliano et al (2014) | Relato de caso clínico 48 | 2 | 2F | sSS | 24/0 | 100 | NR | Pela técnica do protocolo multifatorial regenerativo é possível tratar pacientes com defeitos ósseos, com SS, considerados anteriormente, como absoluta contraindicação |
| Korfage et al. (2016) | Retrospectivo 46 | 50 | 67 46F/ 4M | pSS (41) sSS (9) | 140/4 | 97 | 0.89 ± 0.9 | Baseado na presente análise, os autores concluíram que implantes dentários parecem ser uma opção favorável no tratamento protético de pacientes com SS |
| Chochlidakis et al. (2016) | Relato de caso clínico 14 | 1 | 71/F | sSS | 6/0 | 100 | NR | As vantagens clínicas e funcionais oferecida pelas próteses implanto-suportadas podem sobrepor a taxa de sucesso ligeiramente inferior no paciente com SS. |

| Autores (Ano) | Perfil do estudo Período de Seguimento (meses) | Nº de participantes | Idad e e sexo | Tipo de SS | ImplantesRetidos/ ImplantesPerdido s | Média de sobrevivênci a (%) | Perda Óssea Marginal | Observações dos Autores |
|--|---|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---|--|-------------------------------------|--|
| Albrecht et al. (2016) | Retrospectivo 36 | 205 | 24-80 NR | pSS (156) sSS (49) | 104/5 | 95.2 | NR | A alta taxa de sobrevivência dos implantes pode encorajar o médico dentista a considerar este tratamento no SS |
| Chatzistavrianou&S hardad (2016) | Relato de caso clínico 24 | 2 | 51-53 2F | sSS (1) pSS (1) | 8/0 | 100 | NR | A melhoria na qualidade de vida do paciente com SS é reportada especialmente quando reabilitados com próteses fixas. |
| Peron et al. (2017) | Relato de caso clínico 36 | 1 | 1F | sSS | 5/0 | 100 | NR | Procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos e restaurações temporárias imediatas são passos importantes para cicatrização do tecido peri-implantar nos pacientes SS. |
| Mori et al. (2018) | Relato de caso clínico 36 | 1 | 1F | pSS | 8/0 | 100 | NR | O tratamento com próteses retidas por implantes elevou substancialmente o conforto e a função; alternativa viável para próteses removíveis nos pacientes com SS. |
| Chrcanovic et al. (2019) | Relato de caso clínico 125 | 19 | 1M 18F | pSS e sSS | 107/3 | | 4.39 mm em 30 anos | Implantes dentários devem ser considerados como uma opção viável no tratamento em pacientes com SS. Contudo, estes pacientes apresentam maiores índices de POM que a população em geral. |

| Autores (Ano) | Perfil do estudo Período de Seguimento (meses) | Nº de participantes | Idad e e sexo | Tipo de SS | ImplantesRetidos/ ImplantesPerdido s | Média de sobrevivênci a (%) | Perda Óssea Marginal | Observações dos Autores |
|--|---|--------------------------------|------------------------------|---------------------------|---|--|-------------------------------------|---|
| Daneshparvar et al (2020) | Relato de caso clínico 84 | 1 | 1F | pSS | 6/0 | 100 | NR | É fundamental ter em mente o menor nível de sucesso do implante dentário em pacientes com SS comparados com pacientes saudáveis; entretanto, a melhoria na qualidade de vida destes pacientes, é essencial. |
| Veld et al. (2021) | Relato de caso clínico | 1 | 1F 77 | pSS | 4/0 | 100 | NR | A reabilitação guiada com prótese imediata implanto-suportada mostra ser possível e segura em pacientes com SS, com um menor tempo de trabalho clínico e melhora na qualidade de vida durante e após a reabilitação com a prótese definitiva. |
| NR, não relatado; M, masculino; F, feminino; pSS, Síndrome de Sjögren primário; sSS, Síndrome de Sjögren secundário; AR, artrite reumatóide. | | | | | | | | |

As características dos estudos incluídos estão representadas na Tabela 4. Treze (13) relatos de casos clínicos, um (1) estudo de coorte prospectivo, e quatro (4) estudos de coorte retrospectivos foram incluídos. O número de participantes de cada estudo variou de 1 a 205, somando-se o total de 304 participantes. No total de todos os estudos, foram colocados 549 implantes e 22 perdidos em pacientes com pSS ou sSS. Dois estudos não informaram o tipo de SS (Öczakir, 2005; Weinlander, 2010). Um estudo não informou o sexo do paciente (Weinlander, 2010). Apenas um estudo não relatou dados do pSS e sSS (Öczakir, 2005; Weinlander, 2010). Doze (12) estudos apresentaram 100% de sobrevivência dos implantes instalados. Um (1) estudo não relatou a média de sobrevivência dos 107 implantes instalados (Chrcanovic, 2019). Cinco (5) estudos avaliaram os níveis de POM ao redor dos implantes num período médio de 5,75 anos (Isidor, 1999; Weinlander, 2010; Korfage, 2016; Chrcanovic, 2019) e catorze 14 estudos não relataram a média de POM.

A função mastigatória, a satisfação, e o conforto bucal foram avaliados em quatro (4) estudos [Isidor (1999), Korfage (2016), Albrecht (2016), Veld (2021)], por meio de respostas a questionários específicos direcionados a reabilitação com implantes dentários. As observações dos autores selecionados para o estudo dos relatos clínicos (18) foram coincidentes quanto aos benefícios obtidos pela reabilitação oral com implantes nestes pacientes com SS.

O presente estudo realizou uma pesquisa sistemática de literatura, somando-se 18 publicações de trabalhos com acesso a resultados clínicos de implantes dentários colocados em pacientes com SS.

3.6 Histologia e Imunopatologia do SS

Histologicamente, o SS caracteriza-se pela formação de infiltrado de células mononucleares peri epiteliais. Os agregados formam-se preferencialmente nas glândulas exócrinas: glândulas salivares; glândulas lacrimais; e no pâncreas exócrino. Lesões histológicas típicas do SS ocorrem tanto nas glândulas salivares maiores quanto nas glândulas salivares menores.

Nos estágios iniciais da doença, pequenos focos de agregados linfocitários formam-se no entorno dos ductos intertubulares e intralobulares. Os infiltrados maiores e difusos espalham-se no parênquima, resultando na perda da arquitetura tecidual e na involução atrófica do ácino. Alterações no parênquima e nos ductos podem ser observadas na glândula afetada, incluindo: redução do parênquima do ácino; hiperplasia das células de revestimento dos ductos

intraglandulares; acumulação de material hialino no lúmen dos ductos alterados e parede dos vasos sanguíneos (Figura 3) (Christodoulou, Kapsogeorgou & Moutsopoulos, 2010).

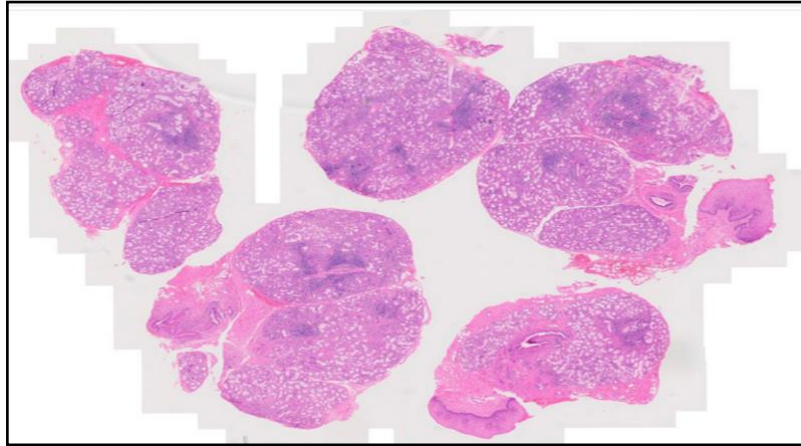


Figura 3 - Corte histológico de biópsia de glândula salivar, corado com hematoxilina e eosina, apresentando vários infiltrados de células mononucleares periepiteliais. Fonte: Barone et al., (2015)

A clássica lesão glandular é composta por infiltrados de linfócitos do tipo T e do tipo B, cuja distribuição varia de acordo com a severidade da doença. Macrófagos, plasmócitos, células exterminadoras naturais (NK), e células dendríticas também estão presentes em proporções variadas. Nos pacientes com SS, o subtipo específico de células T auxiliares, Th-17, definido principalmente pela secreção da citocina IL-17, tem sido encontrada em números elevados nas glândulas salivares. Estas células estão envolvidas na sinalização entre as células T e B cuja participação na patogênese do SS tem sido evidenciada (Jin et al., 2014)

As células T CD4⁺ ativadas predominam nos agregados pequenos e decrescem nas lesões severas. A infiltração de células B predomina nos grandes focos. A relação adequada entre T/B está negativamente associada com o grau de inflamação. Por outro lado, a percentagem de células T CD8⁺ e NK não muda significativamente com a severidade da lesão. Em aproximadamente 20%-25% dos pacientes com SS, os agregados nas glândulas salivares são organizados em áreas de células T e de células B segregadas, e são caracterizadas pela formação de uma rede de proliferação de células B ativadas e células dendríticas foliculares definida como centro germinativo (Figura 4) (Christodoulou et al., 2008)

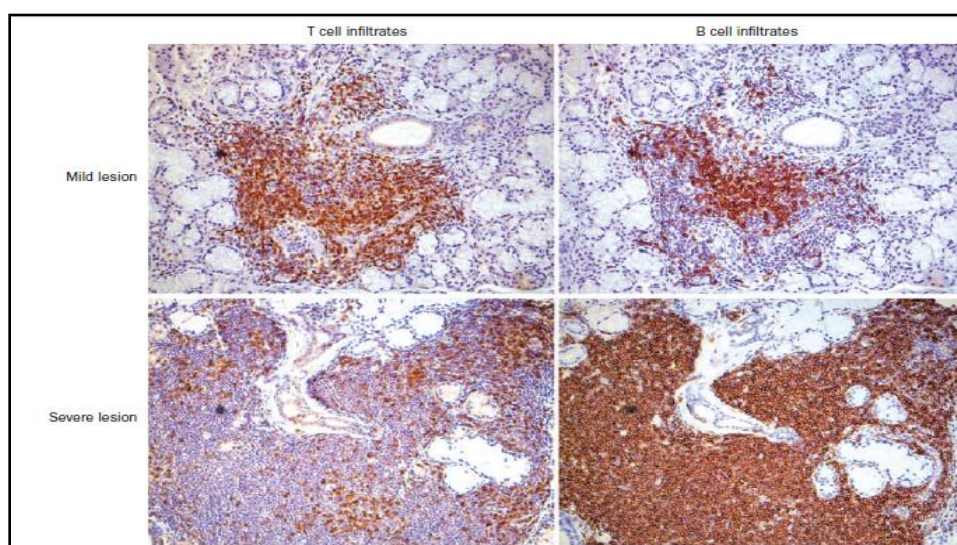


Figura 4 - Lesão em glândula salivar de pacientes com SS. Fonte Vougairelis et al., 2010.

Nota: O sinal histopatológico característico do SS é a infiltração das glândulas salivares. Linfócitos T predominam nas lesões leves, enquanto as células B prevalecem nas lesões severas.

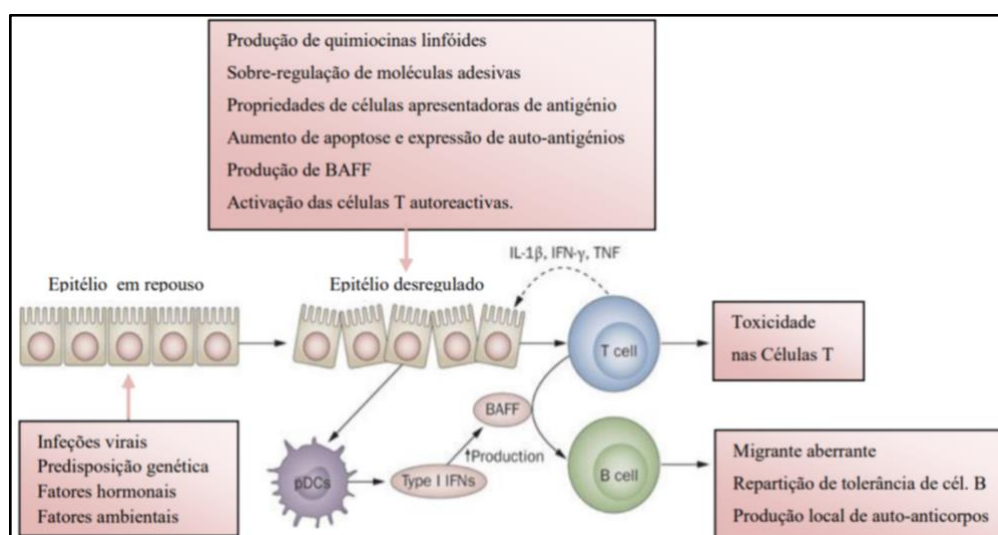


Figura 5 - Vias celulares e moleculares implicadas na patogênese do SS. Fonte: Vougairelis & Athanasius, 2010.

As células epiteliais nas lesões do SS são participantes ativas na indução e perpetuação do processo inflamatório. Embora as células do epitélio glandular não apresentem a função de apresentadoras de antígeno, estas possuem todos os padrões necessários para esta função. A

capacidade de apresentar elevada expressão de moléculas de adesão, bem como a produção de quimiocinas, citocinas e do factor ativador de células B (BAFF), e TNF, indicam papéis relevantes na acumulação das células dendríticas (DCs), células T e células B nas glândulas salivares inflamadas e na formação de tecido linfóide.

Fatores ambientais (infecção viral) e hormonais (deficiência de estrógeno), atuando em conjunto com um histórico genético apropriado, são os possíveis desencadeadores do SS, que desorganizam as células epiteliais e permitem a aberrante penetração e ativação de DCs, células T e células B. Após a migração nas glândulas salivares, os linfócitos interagem com as células epiteliais. Estas células são, então, ativadas por citocinas inflamatórias, tais como, interleucina-1-beta (IL-1 β), interferão-gama (IFN- γ) e TNF, produzidas pelos linfócitos T e DCs vizinhos (Figura 5).

A acumulação precoce de DCs nos tecidos alvos, com produção de altos índices de IFN- γ , parece ser importante, uma vez que estas células podem desregular a resposta imune por meio da retenção anormal de linfócitos nos tecidos e suas subseqüentes ativações. O interferão é um poderoso estimulador da produção de BAFF pelas células epiteliais, DCs, e células T. O BAFF estimula a maturação de células B defeituosas, levando a emergência de células B auto-reactivas, que produzem auto-anticorpos localmente (Tetè et al., 2020).

IV. DISCUSSÃO

4.1 Dos critérios de classificação e diagnóstico do SS e valores de referência

Esta revisão sistemática pretende justificar os benefícios da terapia de implantes dentários na qualidade de vida dos portadores do SS ao apresentar a complexidade das manifestações desta doença, que tornam o tratamento de elevada complexidade. O tema é pertinente uma vez que os resultados apresentados na literatura revelam alto índice de sucesso nas reabilitações implanto-suportadas, com resultados promissores em longo prazo.

SS é uma doença crónica autoimune complexa, caracterizada pela infiltração linfocitária das glândulas exócrinas que resulta num amplo espectro de manifestações clínicas e sorológicas. Pacientes comprometidos com SS experimentam destruição imunomediada das glândulas salivares e lacrimais e, por conseguinte, a redução do fluxo de saliva e lágrima, evidenciando a xerostomia e a queratoconjuntivite seca (Bolstad & Skarstein 2016).

Cartee et. al., 2015 no estudo das manifestações orais e tratamento do SS afirmam que tais manifestações são evidenciadas principalmente pela hipofunção das glândulas salivares, resultando no decréscimo de secreção salivar e, por conseguinte, comprometendo a perda da lubrificação, o tamponamento e as propriedades antimicrobianas da saliva, o que resulta no aumento da incidência de erosões e cáries dentárias; da friabilidade da mucosa; lábios secos ou rachados; queilite angular; língua grossa com placas secas; língua eritematosa; mucosite; úlceras, candidíase oral; halitose; e infecções orais e dentárias. Os autores também afirmam que profissionais de saúde oral são frequentemente os primeiros a detectarem os sinais do SS.

No mesmo estudo, os autores atestam que a saliva é essencial na preservação da saúde da orofaringe. Ela auxilia a deglutição, limpeza bucal, a fala, digestão e paladar. A hipossalivação pode prejudicar a qualidade de vida do indivíduo. O diagnóstico precoce e tratamento do SS são vitais para a prevenção das manifestações orais. A referência a outros profissionais na área da saúde, tais como, oftalmologistas e reumatologistas é também de grande importância para o diagnóstico e intervenção sistémica (Cartee et al., 2015).

O SS é subclassificado em Síndrome de Sjögren primário (pSS) que consiste na xerostomia e queratoconjuntivite, e em Síndrome de Sjögren secundário (sSS) que também está associado com outras doenças reumáticas autoimunes sistémicas, tais como artrite reumatóide (AR), Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) ou esclerose sistémica (ES) (Cartee et. al., 2015).

Contudo, na revisão sistemática feita por (Ferro et. al., 2016), o SS é considerado uma doença complexa e heterogênea, caracterizada pelo amplo espectro clínico e sorológico de suas manifestações, incluindo o linfoma non-Hodgkin (LNH). No ano anterior à conclusão deste estudo, um novo critério de classificação para o SS havia sido aceite pela EAR e LECR, e enfatizou a heterogeneidade da doença ao sublinhar a necessidade crucial do diagnóstico precoce das suas manifestações glandulares e extra glandulares.

Fisher et.al., (2015) afirmam que as modificações verificadas nas glândulas salivares pela sialodenite linfocitária focal, exercem um papel importante no diagnóstico da pSS e foram descritas há 40 anos. Evidências recentes sugerem que a biópsia das glândulas salivares menores pode prover informações úteis nas interpretações histopatológicas, especialmente no prognóstico em relação a desenvolvimento do linfoma.

A importância dada ao exame histológico da biópsia de glândula salivar tem induzido a indústria farmacêutica a utilizar a histologia da glândula salivar como um padrão de resultado em triagens clínicas. Isto despertou maior atenção da comunidade da reumatologia e da medicina oral sobre a necessidade de avaliar a confiabilidade, estabilidade e execução do então exame histológico como ferramenta de diagnóstico, prognóstico e resultado. O *focus score* foi validado como um índice histológico de severidade do envolvimento da glândula salivar no pSS. Índices de *focus score* mais elevados podem estar relacionados com lesão no ácino da glândula, presença de sorologia de anti-SSA/B (12 vezes mais elevada entre aqueles com *focus score* ≥ 1 que aqueles com *focus score* < 1 ou sem SLF: intervalo de confiança de 95%: 9,3-15,5) e a presença de modelos específicos extra glandulares, tais como, fenómeno de Raynaud, vasculites, alargamento do baço e de nódulos linfáticos e leucopenia (Barone et.al. (2015).

Enquanto o *focus score* mostra ser uma ferramenta funcional de diagnóstico e prognóstico, ele apresenta limitações óbvias. Primeiramente, a estabilidade do *focus score* em repetidas biópsias, por um longo período, não é totalmente estabelecida. Costa et al., (2014) reportaram um estudo no qual biópsias de glândulas salivares menores, do projeto TEARS (*Tolerance and Efficacy of Rituximab in Primary Sjögren's Syndrome*), foram analisadas pelo acesso padrão duplo cego, por dois diferentes patologistas, no intervalo de dois meses. A comparação das variabilidades inter-observadores revelou pouca concordância para a detecção e cálculo do *focus score* e detecção de SLF; falta de concordância para a presença de dilatação de ducto e, ainda menos, para fibrose. Surpreendentemente, em 12,6% dos casos, a segunda avaliação, feita por patologistas treinados, levou a uma mudança do diagnóstico, justificando assim a

necessidade de um especialista em patologia e não de um auxílio da histologia geral para a análise de biópsia de glândulas.

Enquanto o *focus score* prevê uma ideia da extensão do infiltrado celular, esta falha em fornecer dados discretos em relação ao tamanho dos focos, de facto, para focos amplos e confluentes, o *focus score* de 12 é utilizado arbitrariamente. Este aspecto, enquanto não determinante para o diagnóstico histológico do SS, poderia representar um problema para o uso do *focus score* como um resultado de medidas em triagens clínicas, nas quais, mudanças subtis no tamanho dos focus podem não ser precisamente reportadas no *focus score*. A introdução de medidas adicionais, tais como percentual de área de foco, área de infiltrado linfocitário e a avaliação do grau de organização para intensificar a informação provida por um simples *focus score* é correntemente debatida na comunidade do SS (Barone et. al. 2015).

Os Anticorpos anti-SSA e anti-SSB além de correlacionarem-se com os sintomas da evidência objetiva da conjuntivite seca e danos na glândula parótida, diminuição no fluxo salivar, etc. Pacientes que com anticorpos anti-SSA e anti-SSB também apresentam uma maior prevalência das manifestações extra glandulares do SS, tais como: vasculites subcutâneas, neuropatias periféricas, citopenias, artrites, envolvimento renal e doença pulmonar intersticial.

Baere colaboradores (2015) avaliaram o grau de prevalência de diferentes perfis dos anticorpos anti-SSA e anti-SSB: anti-SSA e anti-SSB associados; anti-SSA isolado; e anti-SSB isolado. A reatividade do perfil dos anticorpos anti-SSA/anti-SSB associados é relativamente comum, seguido do anti-SSA. O anticorpo anti-SSB isolado é um perfil sorológico incomum no SS estabelecido, mas usualmente sugere uma avaliação do paciente com sintomas de secura. Não se sabe se a presença do anti-SSB isolado tem validade equivalente à do anti-SSA, isolado ou associado ao anti-SSB, no suporte do critério de classificação do SS. Os pesquisadores concluíram que a presença solitária de anticorpos anti-SSB não fornece maior suporte que a sorologia negativa para o diagnóstico de SS. O perfil sorológico deve então ser interpretado cuidadosamente na prática clínica e potencialmente ser eliminado de futuros critérios de classificação.

O FR é uma das citocinas que exercem um papel vital na resposta imune adquirida a microrganismos participando então dos mecanismos de aglutinação, fagocitose, e eliminação de complexos imunes. Sendo assim, a produção de FR pode ser considerada um fenómeno fisiológico. A alta afinidade do FR, produzido pelas células B, emerge como resultado de uma

estimulação crónica do sistema imunológico e assim, pode elevar a resposta autoimune nas doenças autoimunes, como a AR e o SS. O FR é comum em pacientes com pSS, entretanto os anticorpos anti-SSA e anti-SSB continuam sendo os principais biomarcadores do pSS. Alguns pacientes com pSS podem ser negativos para anti-SSA/anti-SSB. Para estes pacientes “soronegativos”, segundo o critério de classificação do pSS empregado, a presença simultânea de FR e AAN foi a confirmação da atividade do pSS (Maslinska, Manczak & Kwiatkowska, 2018).

Vivino et.al., (2017) ao revisar os aspectos clínicos do SS, considera que o desenvolvimento dos linfomas non-Hodgkin de células B representa a maior complicação da doença e pode ocorrer em 5-7% dos pacientes com SS, usualmente em 10 anos de diagnóstico. Clinicamente, os autores constataam que os linfomas no SS se apresentam como inchaços persistentes das glândulas salivares, especialmente da parótida, mas que também pode ocorrer nos nódulos do estômago, pulmão, fígado, baço, e na órbita. Os fatores clínicos e laboratoriais de risco mais frequentemente reportados para a linfomagenese incluem o inchaço persistente da glândula parótida e/ou o endurecimento, púrpura palpável, baixo nível do complemento C3 e C4, e cryoglobulinemia monoclonal mista. Os registos de mortalidade dos linfomas variaram entre diferentes grupos de pacientes com SS podendo atingir níveis tão elevados quanto 23-33%.

O mais antigo procedimento de imagem, a sialografia, tem-se mantido na sua posição como um método de eleição para a exploração do sistema de ductos das glândulas salivares, pela alta confiabilidade no diagnóstico. Desde a década de 1990, a tomografia computadorizada, ressonância magnética, sialografia, e a ultrassonografia tem sido aplicadas no diagnóstico de SS. Dentre estes, a ultrassonografia é exame mais confiável, económico e não invasivo. Embora os critérios para SS em ultrassonografia tenham sido estabelecidos por poucos pesquisadores, eles não têm sido aplicados de forma geral, e assim, não estão incluídos entre os exames globais de diagnóstico do SS. A sensibilidade de diagnóstico de SS por ultrassonografia varia de 40% a 100%, o que necessariamente não supera a confiabilidade de outros métodos utilizados. A sialografia é a modalidade de exame mais convencional e mais confiável para queixas de glândulas salivares. Entretanto, a sialografia é invasiva pela necessidade do uso de uma cânula, injeção de materiais de contraste, e por requerer exposição à radiação (Obinata et al., 2010).

4.2 Dos critérios para estudos e registro de casos clínicos

O histórico problema dentário dos pacientes com o Síndrome de Sjögren e de cáries, e uma série destes pacientes tradicionalmente perdem elementos dentários (Payne et al., 1997). Corigliano et.al., (2014) afirmam que o Síndrome de Sjögren é uma doença inflamatória autoimune que afeta um crescente número de indivíduos. Segundo os autores, é cada vez mais comum diagnosticar este síndrome nos pacientes das nossas clínicas, em razão aos seus efeitos sobre os aparelhos protéticos removíveis. Com as técnicas tradicionais, a reabilitação é muito difícil e em muitos casos as tentativas terminam com falhas.

Em pacientes parcialmente dentados, além dos problemas relacionados com prótese removível, a substituição dos dentes perdidos com prótese fixa convencional nem sempre é viável, dependendo do status do dente remanescente, podendo levar ao risco aumentado de cáries. Em tais situações, a reabilitação por meio de implantes pode ser uma opção viável de tratamento, desde que seja cumprida o follow-up individualizado. Embora próteses suportadas por implantes sejam utilizadas para melhorar a função e o conforto nos pacientes com SS, evidências científicas da sobrevivência do implante no paciente com SS são escassas (Chatzistavrianou & Shahdad 2016).

Existe uma grande demanda por implantes dentários em pacientes com SS, mas muito conjectura-se sobre o sucesso do tratamento nestes pacientes. De acordo com os dados dos pacientes incluídos no estudo de Chrcanovic et al., (2019), um considerável número de dentistas e reumatologistas alertaram estes pacientes a não receber implantes, por se preocuparem com a osteointegração inicial ou com o alto risco de falhas. Mori et al. (2018) propuseram que a terapia implantar em pacientes com SS sustenta elevado potencial de riscos, tais como, a prejudicada cicatrização da ferida, falhas na osteointegração e o desenvolvimento de peri-implantites.

Em contrapartida, Korfage (2016), Al-Qathani (2016), Chatzstavrian (2016) e Daneshparvar (2020), afirmaram que o implante dentário é uma alternativa segura, favorável e previsível para o tratamento de pacientes desdentados com SS, uma vez que a vantagem clínica oferecida pelas próteses implantares sobrepõe a taxa de insucesso ligeiramente inferior nos pacientes com o Síndrome de Sjögren. Albrecht e colaboradores (2016) ainda reafirmam que alto índice de sucesso do implante pode encorajar pacientes, reumatologistas e dentistas a considerarem implantes dentários como tratamento indicado para pacientes com SS. A força do estudo está

no tamanho da amostra (Tabela4) e no registo de satisfação reportados pelos pacientes, que deveriam ser igualmente considerados como sucesso clínico.

É fundamental ter em mente os menores índices de sucesso de implantes dentários nos pacientes com SS, comparados com resultados de pacientes saudáveis; entretanto, ao melhorar a qualidade de vida do paciente por meio do apropriado planeamento do tratamento com implantes dentários é similarmente essencial. Öczakir et al., (2005) reportam que a autoconfiança e a função oral dos pacientes com SS melhoram significativamente com próteses suportadas por implantes comparadas com próteses totais removíveis. Chochlidakis et al., (2016) reafirmaram que a satisfação em termos de mastigação, autoconfiança e aparência dos pacientes desdentados com SS aumentaram consideravelmente quando as próteses convencionais foram substituídas por próteses implanto-suportadas. Os autores ainda sublinham que, nos casos reportados, a POM ao redor dos implantes foi subclínico e não necessitou nenhum tratamento além da manutenção.

Invernici et al., (2014), no estudo com um seguimento clínico de 6 anos, atestam que a reabilitação dos pacientes com SS é usualmente negligenciada, com o foco dirigido apenas na execução do tratamento sintomático. A redução contínua nos índices de saliva com subsequente perda das suas propriedades antimicrobianas numa boca seca, leva à aceleração da perda dos dentes em pacientes com SS. Como resultado da perda de propriedades, tais como a do tamponamento e antimicrobiana, as várias falhas nos tratamentos dentários são constantes, o que explica o porquê da complexidade e a razão das frequentes visitas às clínicas dentárias. O manejo dos pacientes com SS requer cuidado dentário multidisciplinar, principalmente de caráter endodôntico, protético e reabilitação por meio de implantes. Os autores sublinham que é necessário manter o seguimento contínuo por um longo intervalo de tempo, bem como rigorosa higiene oral. Isidor et al., (1999) acrescentam que mesmo com excelentes níveis de higiene oral, a cárie dentária e a perda prematura dos dentes nos pacientes com SS são frequentes. Estes autores ainda afirmam que não são raros os pacientes em fase mais avançada do SS estarem desdentados e a usarem próteses totais.

O número mais elevado de perdas de implantes foi verificado nos estudos de Payne et al., (1997), e Isidor et al., (1999). No primeiro, os autores avaliaram se a falta de osteointegração periimplantar vinculava-se aos SS e AR associados ao paciente, ou se foi influenciada por outros fatores contribuintes, tais como, tabagismo crônico, e a terapia com glicocorticoide de longo prazo. Negriet al. (2016) atestam que o tabaco modula a expressão de citocinas

inflamatórias destrutivas, tais como o Fator de Necrose Tumoral alfa (FNT α) e a metaloproteinase da matriz no fluido crevicular, que expõem os tecidos periimplantares moles e duros ao estado inflamatório. Também afirmam que o uso sistêmico dos glicocorticoides é uma contraindicação relativa da instalação de implantes dentários. Entretanto, Payne e colaboradores concluíram que apesar dos exames radiográficos evidenciarem POM as leituras por meio do *Periotest* ainda demonstraram contínua osteointegração dos implantes fixados.

No segundo, Isidor et al., (1999) confirma os resultados de Payne em estudo com maior número de casos. Os investigadores verificaram a falta de osteointegração em 16% dos 54 implantes instalados, e 2 implantes foram perdidos nos dois anos seguidos à colocação dos implantes em carga. O estudo revela perda óssea média de 0,6 mm nos implantes retidos, descrita durante os quatro anos de seguimento, bem como o percentual de 84% de sobrevivência dos implantes em comparação com 100% no grupo controlo de pacientes saudáveis. Öczakir et al., (2015) reafirmam os benefícios e vantagens da colocação de implantes em conjunto com próteses fixas são claros nos pacientes com SS, que sofrem de xerostomia, rápido desenvolvimento de cáries, perda de elementos dentários, e dores nos tecidos moles. Muito embora pareça que o índice de sobrevivência dos implantes seja menor, particularmente durante a fase de cicatrização, foi também demonstrado que a crista óssea, ao redor dos implantes colocados com sucesso, não exibiu acelerada reabsorção, mas permaneceu estável após o primeiro ano.

Korfage et al., (2015) classificam o estudo feito como um dos primeiros com foco na prevalência do uso de implantes dentários, saúde periimplantar, prevalência de mucosite periimplantar e periimplantites, sobrevivência de implantes, bem como na qualidade de vida e funções orais em pacientes com SS. O estudo apontou a taxa de 97% de sobrevivência de implantes com média de seguimento de 46 meses, o que é comparável com a média de sobrevivência dos implantes no grupo controlo de pacientes saudáveis. Os autores afirmam que a perda de quatro implantes neste estudo, aconteceu aos 3 meses após a inserção, resultado comparável com os tempos de perda de implantes nos pacientes saudáveis. Estes ainda verificam que a função oral dos pacientes com SS é prejudicada e continua a ser prejudicada com próteses retidas por implantes. A habilidade subjetiva de mastigação não alcança os mesmos níveis reportados para pacientes saudáveis. A severidade da xerostomia impossibilita a mastigação dos alimentos mais consistentes o que explica porque pacientes com SS estão menos satisfeitos com suas próteses fixas sobre implantes que os pacientes saudáveis.

Pacientes com SS usualmente requerem próteses totais removíveis em fase precoce de suas vidas, entretanto, são constantemente desafiados por inúmeras dificuldades no uso destas próteses. A xerostomia eleva a incidência de dor e ulcerações nos tecidos que suportam as próteses, diminui a retenção e propicia infecção local por *Candida albicans*. No amplo estudo de Coorte em pacientes com SS nos quais foram colocados implantes dentários feito por Albrecht et al., (2016), os autores afirmam que as perdas de implantes foram associadas com AR e periodontites. Ainda asseguram que a prevalência substancial dos implantes dentários e as perspectivas dos pacientes no presente estudo mostram que implantes dentários são altamente recomendáveis. Reichart et al. (2016), sustenta os argumentos destes autores ao apresentar o índice de sobrevivência de implantes de 92%, no período médio de observação de 48 meses, na revisão sistemática em implantes dentários em pacientes com SS. Estes autores asseguram que nenhuma contraindicação direta parece ser justificada na colocação de implantes como base para *overdenture* ou prótese fixa implanto-suportada. Afirmam também que os períodos de sobrevivência podem ser comparáveis àqueles dos pacientes sem SS.

No período de 1980-2014, Chrcanovic et al., (2019) realizaram uma revisão sistemática com foco nos resultados clínicos de implantes colocados em pacientes com pSS e sSS. Neste estudo clínico foram incluídos 19 participantes, com idades variando entre 38-74 anos, e que receberam o total de 107 implantes, apenas um participante do estudo é do sexo masculino. Os autores utilizaram os resultados da POM como parâmetro do sucesso e observaram POM inicial muito rápida, em comparação com seguimento clínico de 20 anos na população do estudo dos mesmos autores, publicado em 2018. Estes autores afirmam que perda óssea encontrada foi considerável em pequeno e médio prazo, sendo que muitos participantes apresentaram 2 mm de POM durante os dois primeiros anos da colocação e muitos apresentaram 4 mm de POM nos primeiros 10 anos de seguimento clínico.

Nesta revisão estão incluídos 5 estudos que apresentam perdas de implantes dentários: Payne et al., (1007); Isidor et al., (1999); Korfage et al., (2016); Albrecht et al., (2016) e Chrcanovic et al., (2019). Na maioria destas análises a causa da falha na integração dos implantes é desconhecida, mas grande parte das perdas ocorreram entre os 6 meses após a colocação dos implantes. Charcanovic et al., (2018) concordam com estes estudos, quando observaram que a maioria das perdas de implantes ocorreu em 2 meses após a cirurgia. Entretanto, os autores são unânimes em afirmar que os pacientes com SS reportam uma significativa melhora na qualidade

de vida após a reabilitação com implantes dentários, no que diz respeito a satisfação, mastigação, autoconfiança e aparência.

Mucosite peri-implantar é definida como uma reação inflamatória de caráter reversível, sem perda óssea, equivalente à gengivite no periodonto. Se caracteriza, principalmente, pela dor, sangramento gengival, eritema e ulcerações (Real-Osuna et al., 2012). Korfage et al., (2016) verificaram essa complicação em 94% dos pacientes com SS e em 62% do grupo controle. Os autores afirmam que o baixo fluxo de saliva, as alterações na qualidade da saliva e o comprometimento imunológico associados ao SS podem interagir com fatores comumente relacionados com a mucosite, em pacientes com uma faixa de gengiva queratinizada estreita (<2 mm); condições em que o paciente com SS deve ser continuamente motivado aos métodos de higienização e encorajado a cumprir a manutenção regularmente. Mori et al., (2005) ainda acrescentaram que, em pacientes de risco, como nos com SS, é importante encurtar os intervalos de seguimento clínico, a fim de detectar sinais precoces de problemas periimplantares e prevenir futura progressão.

Dos 18 estudos selecionados para esta revisão, 13 (treze) apresentaram o resultado de 100% de média de sobrevivência dos implantes. Nove estudos incluíram apenas um (1) participante, sendo destes, 7 (sete) do sexo feminino: Invernici et al., (2014); Al-Qahatani et al., (2016); Chochlidakis et al., (2016); Peron et al., (2017); Mori et al., (2018); e Daneshparvar et al., (2020); e Veld et al., (2021); e um (1) do sexo masculino: Binon (2005). Um dos estudos, Spinato et al, (2010), não relatou o sexo do participante. Estes 9 (nove) estudos obtiveram 100% de média de sobrevivência dos implantes. As idades dos participantes destes 9 (nove) estudos variaram de 46-77 anos. Em cinco (5) destes nove estudos os pacientes apresentaram pSS e nos outros quatro (4) a apresentaram sSS. Os participantes dos 13 (treze) estudos com 100% de média de sobrevivência dos implantes, foram unânimes em reportar uma significativa melhoria no conforto, função e estética após o tratamento. Os autores destes estudos afirmam, por meio dos resultados positivos obtidos, que a melhoria na qualidade de vida que os implantes dentários promovem é um grande fator no processo de decisão a tomar sobre a conduta do tratamento. Além disso, sugerem as próteses implanto-suportadas como uma alternativa viável às próteses removíveis.

O estudo de Chochlidakis et al (2016) descreve o desafio no manejo do sSS em uma paciente de 71 anos, com história médica complexa de sSS associado a hipotireoidismo, Síndrome de Raynaud, transtorno bipolar, cistite crônica, queratose actínica e carcinoma de células

escamosas. Na extensa lista de medicações usadas pela paciente incluiu-se o bifosfonato oral tomado por dois anos, quinze anos antes da intervenção, o que pode indicar osteoporose. No exame clínico foi observado uma mucosa oral e língua secas e infecção liquenoide secundária, o que impossibilitava o uso de próteses removíveis. A reabilitação protética com implantes dentários nesta paciente com sSS foi viável. Os autores afirmam que há poucos registos de casos como este, mas sustentam que as vantagens funcionais providas pelas próteses implanto-suportadas, sobrepõem o sucesso ligeiramente menor nos pacientes com SS.

A etiologia e patogénese do SS não são claramente compreendidas. Vougarelis & Tzioufas (2010) afirmam esta doença é marcada por uma exocrinopatia inflamatória mediada imunologicamente, cuja resposta pode ser dirigida por proteínas celulares que agem como autoantígenos que orientam a apoptose de células epiteliais. Neste contexto, estes autores asseguram a possibilidade de considerar o epitélio como o principal orquestrador da patogénese do SS, em associação a outros fatores, tais como: anormalidade da homeostase nas glândulas salivares, deficiência de células T_{reg}1, desregulação das CDs, que contribui com a estimulação de células imunes autorreactivas. Consequentemente, estes linfócitos promovem a produção de autoanticorpos e danos no tecido epitelial por meio da sua citotoxicidade.

O caso clínico reportado por Invernici et al., (2014) também apresentou alguns obstáculos difíceis para o tratamento, por se tratar de uma paciente com relato de sSS, associado a AR, mas também com diagnóstico de diabetes mellitus. A paciente fazia uso contínuo do corticoide prednisona 20 mg no controlo da dor e inflamação; sulfonilureia 80 mg e cloridrato de metformina 500 mg, para o controlo da glicose no sangue. O uso de corticoides em longo prazo, pode modificar o processo de osteointegração e resultar em perda óssea peri-implantar. Contudo, durante os 72 meses de seguimento clínico não foram evidenciadas complicações no processo de modelação óssea, resultados estes que não vão de acordo com a investigação de Payne et al., (1997) na qual o paciente com SS, com terapia com cortisona apresentou perda óssea ao redor do implante. Com relação à diabete mellitus, a literatura mostra significativa correlação desta com a xerostomia e POM. Chrcanovic et al., (2014) na revisão sistemática sobre falhas nos implantes oral no diabético encontraram diferença estatística entre pacientes diabéticos e não-diabéticos em relação a POM, com menor perda óssea nos pacientes não diabéticos. Estes autores ainda sublinham que os pacientes não apresentaram perda óssea em 72 meses, apesar do diagnóstico de SS, RA, e diabetes mellitus.

O uso de cirurgia guiada e prótese imediata fixa sobre implantes em paciente com SS foi reportado por Veld et al., (2021). No protocolo foi incluído planeamento cirúrgico virtual (PCV) para a execução de cirurgia guiada e confecção de uma prótese imediata. Foram usadas imagens em 3D feitas com scanner intraoral, radiografia panorâmica, tomografia computadorizada de feixe cônico e estereolitografia. Todo o procedimento foi executado numa única sessão com o benefício do alívio da dor e desconforto do paciente. O sucesso dos implantes dentários, na concepção do tratamento apresentada pelos autores, ainda não foi reportado na literatura, entretanto, os autores asseguram utilização da técnica em pacientes com SS, com significativa melhora na qualidade de vida.

4.3 Descrição de caso clínico

Choclhidakis et al., (2016) relataram o caso clínico de uma paciente com 71 anos portadora do SS, associado ao hipotireoidismo, LES, AR, síndrome de Reynaud, cistite crônica, ceratose actínica, transtorno bipolar, carcinoma de células escamosas na pele, e sopro cardíaco. A paciente apresentou xerostomia, xeroftalmia e sorologia positiva para Anti-SSA; Ro Abs >8 e título de AAN 1:640. A história médica incluiu a remoção de cisto renal, e recolocação de articulação do joelho. A paciente reportou alergia à sulfa a fitas adesivas. Relatou também o uso das seguintes medicações: venlafaxina; lamotrigina; lorazepam; gabapentina; triancinilona 0.1%; hidroxicloroquina; melatonina; leucovorina; ácido fólico; metotrexato; emulsão de ciclosporina oftálmica 0,05%; levotiroxina; vitaminas do complexo B, múltiplas vitaminas/minerais; aspirina; e polietilenoglicol em pó. A anamnese relata que a paciente foi tratada com alendronato oral por 2 anos, 15 anos antes. Os testes laboratoriais revelaram anemia (Hb 9.8 g/L), e glicose, B12, folato, ferritina, e níveis de TSH no sangue normais. Anti-HCV foi negativo.

A história dental foi significativa para doença periodontal severa, instalação de mini implante, fratura do dente 11 a nível gengival, mobilidade classe 2 e 3 nos outros incisivos superiores, raízes curtas, dores, e incapacidade de usar uma prótese removível. A existência de mini-implantes nas áreas dos caninos mandibulares direito e esquerdo serviram de *abutments* para uma *overdenture* parcial removível e apresentavam mobilidades vertical e horizontal. A paciente queixava-se de dores orais difusas, queimadura na língua, dificuldades de ingerir principalmente chocolates, alimentos salgados e apimentados. Ao exame físico foram

evidenciadas múltiplas placas eritematosas na pele sem linfadenopatia, mucosa oral e língua secas, retículo branco bilateral na mucosa bucal e nas laterais da língua, e ausência de papilas no dorso da língua. Baseado na apresentação clínica, o diagnóstico diferencial primário foi de uma reação liquenoide, relacionada possivelmente com LES e/ou induzida pela medicação, com secundária candidíase oral, e o diagnóstico final do SS foi definitivo.

Inicialmente, foi instituído o tratamento com bochechos orais com dexametasona 0.05%, duas vezes ao dia, combinados com lavagem e aplicação de nistatina, quatro vezes ao dia, por 4 semanas. Também foi prescrito pasta dentífrica (Prevident 5000, Colgate) com alta concentração de flúor. A tentativa da remoção gradual da dexametasona tópica e da substituição da nistatina por clorexidina 0.12% sem álcool resumiu-se no ressurgimento dos sintomas. Sendo assim, foi retomado o uso tópico da dexametasona e da nistatina.

Do ponto de vista prostodôntico, a tomografia computadorizada de feixe cónico revelou altura e largura óssea adequadas para a colocação de implantes. O plano de tratamento definitivo incluiu uma prótese implanto-suportada metalocerâmica nos incisivos superiores, tendo como pilares, implantes nas posições dos incisivos laterais (Figuras 6 e 7), e prótese inferior metalo-acrílica aparafusada sobre quatro implantes (Figura 8). Os implantes não foram sujeitos a carga imediata, foram confeccionadas próteses acrílicas provisórias e após o período de osteointegração as próteses definitivas foram adaptadas.

O protocolo de manutenção incluiu instruções de higiene oral com escovagem com pasta dentífrica com alta concentração de flúor (Prevident 5000, Colgate) duas vezes ao dia, aplicação de vernizes fluoretados a cada três meses, e pastilhas com xilitol, devido ao alto índice de cáries. A paciente continuou sendo monitorada quanto ao controle das reações liquenoides, aos sinais irregulares na mucosa e ao alívio das dores.

Aos 14 meses de acompanhamento clínico, a paciente estava contente com suas funções orais. Não havia dores nem irritações, muito embora não houvesse mudança na secura da boca. Os sinais de líquen plano/reações liquenoides não estavam presentes, e o uso da dexametasona tópica foi suspenso. Quanto ao aspecto dentário, por 14 meses a paciente seguiu as consultas de rotina onde não foram observados episódios de dor ou inchaço facial. Os implantes e as próteses permaneciam estáveis (Figura 9).

A paciente demonstrou que a associação entre a prostodontia e a medicação oral maximizou o conforto. Os implantes apresentaram cicatrização pós-cirúrgica normal e tanto a prótese fixa superior quanto a inferior, obtiveram boa função oral. Entretanto, a paciente necessitou de frequentes ajustes nos tratamentos tópicos para o controle da candidíase oral e das lesões mucosas que poderiam ser manifestações orais do LES. As tentativas de retirar a medicação antifúngica ou o esteroide tópico, em longo prazo, não obtiveram sucesso.

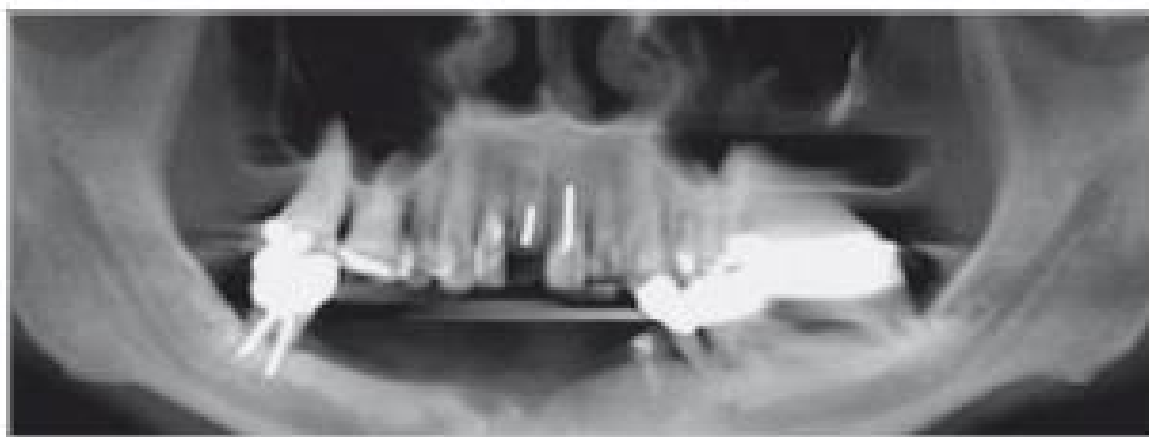


Figura 6 - Exame radiográfico panorâmico após a remoção de dois mini-implantes nas áreas dos caninos. Fonte: Chochlidakis et al., (2016).



Figura 7 - Prótese fixa de quatro elementos em metalocerâmica sustentada por implantes. Fonte: Chochlidakis et al., (2016).



Figura 8 -Prótese aparafusada metalo-acrílica sustentada por implantes. Fonte: Chochlidakis et al., (2016)

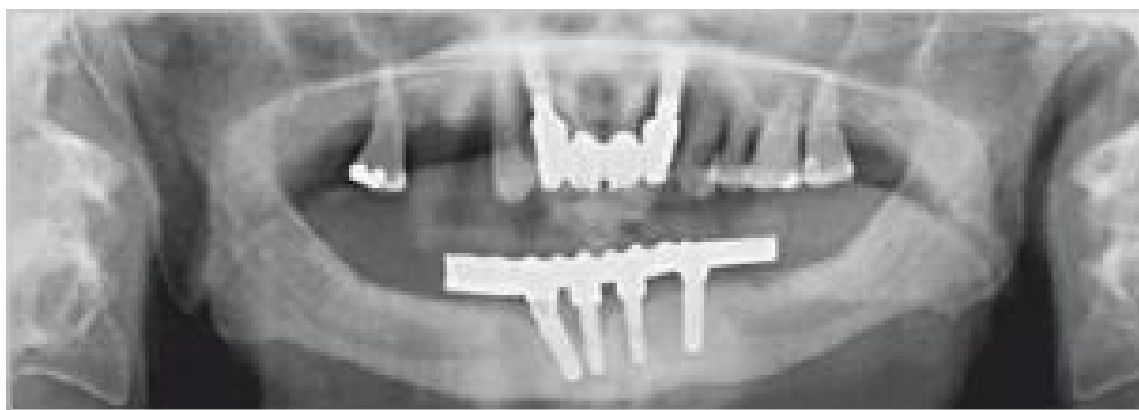


Figura 9 - Exame radiográfico panorâmico aos 14 meses de preservação. Fonte: Chochlidakis et al., (2016)

V. CONCLUSÃO

Não existem muitos estudos e dos que existem, muitos tem uma amostra limitada.

O Síndrome de Sjögren é uma doença inflamatória crônica autoimune que afeta um crescente número de indivíduos. Pelos efeitos da doença sobre o aparelho mastigatório e suas funções, tem sido cada vez mais comum receber estes pacientes nas nossas clínicas. Na grande maioria dos casos, os pacientes apresentam poucos elementos dentários, e uma quase completa destruição dos restantes por cáries tornando o uso das técnicas tradicionais de reabilitação desafiadoras e com altos índices de insucessos, associados principalmente a sua abordagem em virtude da imprecisão dos métodos de diagnóstico e etiologia, assim como o tratamento, que consiste apenas no alívio da sintomatologia. Desta forma, e de acordo com os autores dos estudos desta revisão de literatura, a reabilitação protética com implantes nos pacientes com SS é uma opção de tratamento viável, segura e previsível, apresentando baixos índices de insucesso. Os relatos de satisfação com estes tratamentos são praticamente unânimes, considerando o conforto, a função protética, e a estética comparados à sua condição antes do tratamento efetuado.

A melhoria na qualidade de vida dos pacientes com SS reabilitados com próteses implanto-suportadas é um importante fator a ser considerado no plano de tratamento destes pacientes. Contudo, os autores afirmam que, muito embora as reabilitações com implantes possam ser vistas como altamente benéfica para os pacientes com SS, o sucesso do tratamento está vinculado à criteriosa higiene oral e ao contínuo suporte profissional. O registo de resultados do tratamento em tais pacientes pode facilitar o processo de seleção dos pacientes e ser útil na expansão e aplicação de implantes dentários no SS.

VI. BIBLIOGRAFIA

- Al-Qahatani, M.A. (2016). Implant Supported Fixed Hybrid Prosthetic Treatment in a Sjögren's Syndrome. A Case Report. *Oral Health and Dental Management*, 15(3), 103-106. ID: 31446802
- Albrecht, K., Callhoff, J., Westhoff, G., Dietrich, T., Dormer, T., Zink, A. (2016). The Prevalence of Dental Implants and Related Factors with Sjögren Syndrome. *J Rheumatol* 43,736-743. DOI 10.3899/rheum.151167
- Almeida, D., Vianna, K., Arriaga, P., Moraschini, V. (2017). Dental Implants in Sjögren Syndrome Patients: A Systematic Review. *PLoS One*, 12 (12): e0189507. DOI 10-1371/journal.pone.0189507
- Baer, A.N., DeMarco, M.M., Shiboski, S.C., Lam, M.Y., Challacombe, S., Daniels, T.E., Shiboski, C.H. (2015). The SSB-positive/SSA-negative Antibody Profile is not Associated with Key Phenotypic Features of Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis*. 78(8), 1557-1561. DOI 10.1136/annrheumdis-2014-206683
- Barone, F., Campos, J., Bowman, S., Fisher, B.A. (2015). The Value of Histopathological Examination of Salivary Gland Biopsies in Diagnosis, Prognosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Swiss Medical Weekly*. 9(16). DOI 10.4414/smw.145:w14168
- Binon, P.P. (2005). Thirteen-year Follow-up of Mandibular Implant-supported Fixed Complete Denture in a Patient with Sjögren's Syndrome: A clinical report. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 94(5), 409-412. DOI 10.1016/j.prosdent.2005.09.010.
- Bolstad, A.I., Skarstein, K. (2016). Epidemiology of Sjögren's Syndrome – from an Oral Perspective. *Curr Oral Health Rep*, 3(4), 328-336. DOI 10.1007/s40496-016-0112-0
- Cartee, D.L., Maker, S., Dalongues, D., Manski, C.M. (2015). Sjögren's Syndrome: Oral Manifestations and Treatment, a Dental Perspective. *The Journal of Dental Hygiene*, 89 (6), 365-371. PMID: 26684993
- Chatzistavrianou, D. & Shahdad, S. (2016). Implant Treatment in Patients with Sjögren's Syndrome: A Review of the Literature and Two clinical Case Reports. *The European journal of prosthodontics and restorative dentistry*, 24(1), 40-46. DOI 10.1922/EJPRD_1494Chatzistavrianou07

- Chochlidakis, K., Ercoli, C., Elad, S. (2016). Challenges in Implant-Supported Dental Treatment in Patients with Sjögren's Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Quintessence International*, 47(6), 515-521. DOI 10.3290/j.qi.a36009
- Chrcanovic, B.R., Kisch, J., Albrektsson, T., Wennerberg, A. (2016). Factors Influencing Early Dental Implant Failures. *J dent Res*, 95(9), 995-1002. DOI 10.1177/0022034516646098.
- Chrcanovic, B.R., Kisch, J., Albrektsson, T., Wennerberg, A. (2018). A Retrospective Study and Radiological Outcomes of Oral Implants in Patients Followed Up for a Minimum 20 Years. *Clin Implant Dent Relat Res*, 20(02), 199-207. DOI 10.1111/cid.12571
- Chrcanovic, B.R., Kisch, J., Wennerberg, A. (2019). Dental Implants in Patients with Sjögren's Syndrome: a case series and a systematic review. *Int J. Oral Maxillofac. Surg*, 48, 1250-1259. DOI 10.1016/j.ijom.2019.02.005
- Christodoulou, M.I., Kapsogeorgou, E.K., Moutsopoulos, H.M. (2010). Characteristics of minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J. Autoimmun.* 30(6), 400-407. DOI 10.1016/j.aut.2009.10004.
- Corigliano, M., Re, M., Sipollina, A., Crescentini, F. (2014). The Implant Treatment of Two Patients Suffering from Sjögren's Syndrome with Multifactorial Regenerative Protocol. *European Scientific Journal*, 10(3), 14-25. ISSN: 1857 – 7881
- Costa, S., Quintin-Rose, I., Lesourd, A., Jousse-Joulin S., Berthelot, J.M., Hachula, E.,... ValérieDevauchelle-Pensec , V. (2015). Reliability of Histopathological Salivary Gland Biopsy Assessment in Sjögren's Syndrome: aMulticentre Cohort Study. *Rheumatology*, 54(6), 1056-1064. DOI 10.1093/rheumatology/keu453
- Daneshparvar, H., Esfahanizadeh, N., Vafadoost, R. (2020). Dental Implants in SjögrenSyndrome.*Eur J TranlMyology*, 30 (2), 334-340. DOI 104081/ejtm.2020.8811
- Engel, P., Gómes-Puerta, J.A., Ramos-Casals, M., Lozano, F & Bosch, X. (2011). Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacol Rev*, 63, 127-156. DOI 10.1124/pr.109.002006.
- Ferro, F., Vagelli, R., Bruni, C., Gafaro, G., Marcucci, E., ...Baldini, E. (2016). One Year in Review 2016: Sjögren Syndrome. *Clini. Exp. Rheumatol*, 34(2), 161-171.

- Fisher, B.A., Brown, R.M., Bowman, S.J., Barone, F. (2015) A Review of Salivary Histopathology in Primary Sjögren's Syndrome with a Focus on its Potential as a Clinical Trial Biomarker. *Ann Rheum Dis* 74(9), 1645-1650. DOI 10.1136/annrhemudis-2015-207499
- Greenspan, J.S., Daniels, T.E., Talai, N., Sylvester R.A. (1974). The Histopathology of Sjögren's Syndrome in Labial Salivary Gland Biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 37(2), 217-229. DOI 10.1016/0030-4220(74)90417-4.
- Guobis,Z., Pacauskiene, I., Astramskaite,I. (2016) General Diseases Influence on Peri-Implantitis Development: a Systematic Review. *Journal of Oral Maxillofacial Research*,7(3), e5. DOI 10.5037/jomr.2016.7305
- Invernici, M.M., Stadler, A.F., Nicolau, G.V., Machado M.A.N., Lima, A.A.S., Martins, M.C. (2014). Management of Sjögren's Syndrome Patient: A case report of Prosthetic Rehabilitation with 6-year Follow-up. *Case Report in Dentistry*, 61. DOI 10.1155/2014/761251
- Isidor, F., Hansen, H.J., Sindet-Pedersen, S. (1999). Outcome Treatment with Implant-Retained Dental Prosthesis in Patients with Sjögren's Syndrome. *The International Journal of Oral Maxillofacial Implants.* 14(5), 736-743.
- Korfage, A., Raghoobar, G.M., Arends, S., Meiners, P. M., Visser, A., Kroese, F.GM. ...Vissink, A. (2015). Dental Implants in Patients with Sjögren's Syndrome.Clinical Implant *Dentistry and Related Research*, 18 (5), 937-945. DOI 10.1111/cid.12376
- Li, Jin ., Yu . D., X., Yu , N., Li , X., Wang , Y. (2014). CD4+ CXCR5+ follicular help T cells in salivary gland promote B cells maturation in patients with primary Sjögren's syndrome. *Int J Clin Exp Pathol.* 7(5), 1988-1996.
- Liang, Y., Yang Z., Qin, B., Zhong, R. (2013). Primary Sjogren's Syndrome and Malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.*73(6), 1151-6. DOI 10.1136/annrheumdis-2013-203305
- Maslinska, M., Manczak M., Kwiatkowska, B. (2018). Usefulness of Rheumatoid Factor as an Important Immunological and Prognostic Marker in PSS Patients. *Clinical Rheumatology.* 38, 1301-1307. DOI 10.1007/s10067-019-034438

- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 151, 264-269.
- Mori, G., Kobayashi, T., Ito, T., Y, Y. (2018). Implant-supported prostheses in Patients with Sjögren's Syndrome: Clinical Report with 3-year Follow-up. *Bull Tokyo Dent Coll*, 59(3), 201-206. DOI 10.2209/tdcpublish.2017-0036
- Napeñas, J.J., Brennan M.T., Fox, P.T. (2009). Diagnosis and Treatment of Xerostomia (drymouth). *Odontology*, 97, 76-83. DOI 10.1007/s10266-008-0099-7
- Negri, B.M., Pimentel, S.P., Casati, M. Z. (2016). Impact of a Chronic Smoking Habit on the Osseo-Immunoinflammatory Mediators in the Peri-implantfluid of Clinically Healthy Dental Implants. *Arch Oral Biol*. 70, 55-61.
- Nocturne, G., Virone, A., Ng, W., LeGuern, V., Hachulla, E., Cornec, D., Daien, C.....Mariette, X.(2016). Rheumatoid Factor and Disease Activity are Independent Predictors of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatology* 68(4), 977-985. DOI 10.1002/art..39518
- Oates, T. W., Huynh-Ba, G., Vargas, A., Alexander, P., Feine, J. (2013). A Critical review of diabetes, glycemic, and dental implant therapy. *Clin Oral Implants Res* 24(2), 117-127. DOI 10.1111/j.1600-0501.2011.02374.x
- Obinata, K., Sato, T., Ohmori, K., Shindo, M., N, M. (2010) A Comparison of Diagnostic Tools for Sjögren Syndrome, with Emphasis on Sialography, Histopathology, and Ultrasonography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. Endod.* 109(1), 129-34. DOI 10.1016/j.tripleo.2009.08.033
- Öczakir, C., Balmer, S., Mericske-Stern, R. (2005). Implant-Prosthodontic Treatment for Special Care Patients: Case Series Study. *The International Journal of Prosthodontics*, 18(5), 383-389.
- Patel, R., Shahane, A. (2014). The Epidemiology of Sjögren's Syndrome. *Clinical Epidemiology*, 4(6), 247-255. DOI 10.2147/CLEP.S47399

- Payne, A.C., Lowie, J.F., Van Der Linden, W.J. (1977). Implant-supported Prosthesis in Patients with Sjögren's Syndrome: Clinical Report on three Patients. *Int J Oral Maxillofac. Implant.* 12, 679-685. PMID 9337031
- Peron, C., Javed, F. & Romanos, G.E. (2017). Immediate Loading of Tantalum-Based Implants in Fresh Extraction Sockets in Patients with Sjögren's Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Implant Dentistry*, 26(4), 634-638.
- Ramos-Casals, M., Brito Zerón, P., Sisó-Almirall, A. (2012) Sjögren's Syndrome. (3rd ed.). London: McGraw Hill.
- Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Sisó-Almirall, A., Bosch, X., Tzioufas, G. (2012). Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 8(7), 399-411. DOI 10.1038/nrrheum.2012.53.
- Ramos-Casals, M., Tzioufas, A.G., Stone, J.H., Sisó, A., Bosch, X. (2010). Treatment of primary Sjögren Syndrome: a systematic review. *JAMA.* 304(4), 452-60. DOI 10.1001/jama.2010.1014
- Real-Osuna J, Almendros-Marqués N, Gay-Escoda C. (2012) Prevalence of complications after the oral rehabilitation with implant-supported hybrid prostheses. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 17 (1): e116-21.
- Reichart, P.A., Schmidt-Westhausen, A. M., Khongkhunthian, P., Strietzel, F.P. (2016). Dental Implants in Patients with Oral Mucosal Diseases – a systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation.* 43, 388-399. DOI 10.1111/joor.12373
- Risselada, A., Kruize, A., Van, R. J., Lafeber F., Bijlsma, L. (2014). Prognostic Value of Routinely Performed Minor Salivary Gland Assessment in Primary Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis.* 73(8), 1537-1540. DOI 10.1136/annrheumdis
- Seror, R., Lazure, T., Desmoulins, F. (2013) Modification of Salivary Gland Lymphocyte Pattern after Belimumab in Primary Sjögren's Syndrome: Results of the Beliss Study. *Ann Rheum Dis* 72(Suppl3), A89- A90. DOI 10.1136/annrheumdis-2013-eular.318
- Shiboski, S.C., Shibosky, C.H, Criswell, L., Baer, A., Challacombe S., Lanfranchi, H. (2002) American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: a data-

driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical *Alliance cohort*. *Arthritis Care Res*, 64(4), 593-599. DOI 10.1002/acr.21591

Siddiqui, M.A., Ahmad, J., Siddiqui, M.S., Rahman, A., Ahmed, F. (2007). A case of Sjögren's Syndrome associated with autoimmune diabetes mellitus. *Clinical Research reviews*, 1, 117-119. DOI 10.1016/l.dsx.2007.03.002

Spinato, S., Soardi, C.M. (2010). A Mandibular Implant-supported Fixed Complete Dental Prostheses in a Patient With Sjögren Syndrome: Case Report. *Implant Dentistry*, 19(3), 178-181. DOI 10.1097/ID.0b013e3181abe081

Tetè., E, Polizzi (2020) Osseointegrated dental implants supporting fixed prostheses in patients affected by Sjögren's Syndrome: A narrative review. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 34(Suppl. 3):91-93.

Vitali , C., Bombardieri , S., Jonsson , R., Moutsopoulos , H.M., Alexander , E.L., S E Carsons , C.E ... Weisman M.H.(2002) Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann RheumDis*, 61(6), 554-558. DOI 10.1136/ard.61.6.554

Vitali . C., Bombardieri . S., Moutsopoulos , H.M., Coll. J., Gerli. R., Hatron. P.Y. (1996). Assessment of the European Classification Criteria for Sjögren's Syndrome in a Series of Clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis*, 55(2), 116-121. DOI 10.1136/ard.55.2.116

Vivino, F.B. (2017). Sjögren's Syndrome: Clinical aspects. *Clinical Immunology*, 182, 48-54. DOI 10.1016/j.clim.2017.04.005

Voulgarelis, M., & Tzioulas A.G. (2010). Pathogenetic mechanisms in the perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 6(9), 529-37. DOI 10.1038/nrrheum.2010.118

Weinlander. M., Krennmair, G., Piehslinger, E. (2010). Implant Prosthodontic Rehabilitation of Patients with Rheumatic Disorders: Case Series. *Report.Int J prosthodont*. 23, 22-28.